

NEUERE PHARMAKOLOGISCHE
PRINZIPIEN DER HEMMUNG
DER MENSCHLICHEN MAGENSÄURE

Heiner Steffen

Disbui. München

1987

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

NEUERE PHARMAKOLOGISCHE PRINZIPIEN
DER HEMMUNG DER
MENSCHLICHEN MAGENSÄURE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heiner Steffen

aus
Melle
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Londong

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. E. Buchborn
2. Priv.-Doz. Dr. R. Teichmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. V. Londong

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
2 PROBLEMSTELLUNG	4
2.1 Pilotstudie mit Methylcatechin	5
2.2 Pilotstudie mit der Kombination von Ranitidin plus Pirenzepin bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom	5
2.3 Dosis-Findungs-Studie mit Mexiprostil	6
2.4 Dosis-Wirkungsbeziehungs-Studie mit Omeprazol	6
3 METHODEN	6
3.1 Entwicklung der peptonstimulierten Magensekretionstestung	6
3.2 Eigener Testaufbau	7
3.3 Zirkulation des Magensaft-Pepton-Gemisches	9
3.4 Volumen im Magen	10
3.5 Standardisierung des Testablaufs	10
3.6 Eiweißkonzentration der Stimulationslösung	12
3.7 Blutentnahmen	13
3.8 Meßmethoden	13
3.8.1 Gastrinbestimmung im Serum	13
3.8.2 Methylcatechinkonzentration im Plasma	13
3.8.3 Omeprazol-Plasmakonzentration	13
3.8.4 Schilddrüsenhormone incl. Thyroxin- bindendes Globulin	14
3.8.5 Gesamtbilirubin	14
3.8.6 Transaminasen und alkalische Phosphatase	14
3.8.7 Kreatinin	15
3.8.8 Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid	15

	Seite
3.8.9	Kleines und Differential-Blutbild, Thrombozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Urinstatus 15
3.8.10	Blutzucker 15
3.8.11	Elektrokardiographie 15
3.8.12	Nebenwirkungen 16
3.9	Statistik 16
4	PROBANDEN UND PATIENTEN 17
5	VERWENDETE SUBSTANZEN 19
5.1	Methylcatechin 19
5.2	Ranitidin und Pirenzepin 20
5.3	Mexiprostil 21
5.4	Omeprazol 22
6	ART DER STUDIEN 23
7	VERSUCHSABLAUF DER STUDIEN 24
7.1	Testablauf der Methylcatechin-Studie 24
7.2	Testablauf der Kombinationsbehandlung Ranitidin plus Pirenzepin an Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom 25
7.3	Testablauf der Pilotstudie mit Mexiprostil 26
7.4	Testablauf der Omeprazol-Studie 27
8	ERGEBNISSE 30
8.1	Methylcatechin-Studie 30
8.1.1	Säuresekretion 30
8.1.2	Gastrinverhalten 34
8.1.3	Gesamtsäure 35
8.1.4	Methylcatechin-Konzentration im Plasma 36
8.1.5	Eiweißkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch 39

8.2	Ranitidin plus Pirenzepin bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom	41
8.2.1	Säuresekretion	41
8.2.2	Gastrinverhalten	43
8.2.3	Gesamtsäureverhalten	46
8.2.4	Subjektive Nebenwirkungen	46
8.2.5	Proteinkonzentration und Peptonvolumina	46
8.2.5.1	Eiweißkonzentration der Peptinlösung	47
8.2.5.2	Zugegebene Peptonvolumina	48
8.3	Mexiprostil-Studie	49
8.3.1	Säuresekretion	49
8.3.2	Gastrinverhalten	52
8.3.3	Gesamtsäuresekretion	53
8.3.4	Verhalten der hämatologischen und biochemischen Parameter	54
8.3.5	Subjektive Nebenwirkungen	57
8.3.6	Proteinkonzentrationen und Peptonvolumina	57
8.3.6.1	Eiweißkonzentration des Pepton-Magensaft-Gemisches	57
8.3.6.2	Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina	58
8.4	Omeprazol-Studie	60
8.4.1	Säuresekretion	60
8.4.2	Gastrinverhalten	62
8.4.3	Gesamtsäuresekretion	65
8.4.4	Plasmakonzentrationen von Omeprazol	67
8.4.5	Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	68
8.4.6	Proteinkonzentrationen und Peptonvolumina	69
8.4.6.1	Eiweißkonzentration des Pepton-Magensaft-Gemisches	69
8.4.6.2	Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina	70
8.4.6.3	Umwälzgeschwindigkeit des Magensaft-Pepton-Gemisches	71
8.4.7	Subjektive Nebenwirkungen	72
8.4.8	Verhalten von peripheren Milchdrüsenhormonen	72
8.4.9	Verhalten der hämatologischen Parameter	73
8.4.10	Verhalten der biochemischen Parameter	75
8.4.11	Urinuntersuchung	76

Seite

9	DISKUSSION	76
10	ZUSAMMENFASSUNG	95
11	LITERATURVERZEICHNIS	97

Die Grundprinzipien der konservativen Behandlung der Ulkuskrankheit beruhen auf der Reduzierung der gastrischen Säurewirkung auf die Magen- und Dünndarmmukosa. Für das Ulcus duodeni ist der von SCHWARTZ aufgestellte Satz "keine Säure, kein Ulkus" bis heute nicht widerlegt (149). In den letzten Jahren sind neue pharmakologische Prinzipien in der Behandlung der peptischen Ulzera hinzugekommen. Die heute schon als klassische Medikamente in der Ulkustherapie anzusehenden Antazida, Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten und Muskarin-Antagonisten werden durch neue säurereduzierende Pharmaka ergänzt, die sich noch in der klinischen Forschung befinden oder - wie das Prostaglandin-Analogon Misoprostol (Cytotec®) - auf dem pharmazeutischen Markt erhältlich sind. Es handelt sich um Substanzen mit unterschiedlicher Aktivität bezüglich der Säuresekretionshemmung.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Untersuchungen mit einem Histidin-Dekarboxylase-Inhibitor, zwei repräsentativen Rezeptor-Antagonisten, einem neuen Prostaglandin- E_1 -Analogon sowie dem Protonenpumpen-Hemmer Omeprazol vorgestellt.

Aufbauend auf dem Rezeptormodell (Abbildung 1) lassen sich unterschiedliche Wege zur Säurebildung darstellen. Die Parietalzelle verfügt über zumindest drei Rezeptoren: 1. den Azetylcholin-Rezeptor, der Bindungsort für das von Vagusfasern und den Nervenendigungen des autonomen Plexus freigesetzten Azetylcholin; 2. den Histamin-Rezeptor, der Rezeptor für das Histamin, welches aus den Granula der Mastzellen stammt und im Säuresekreationsprozeß eine zentrale Rolle einnimmt; 3. den Gastrin-Rezeptor, welcher das aus dem Antrum und Duodenum freigesetzte Gastrin bindet. Die Entwicklung von Histamin- H_2 -Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten und die weitere Charakterisierung von Magen-sekretionsanalysen mit bestimmten Stimuli geben deutliche

Hinweise darauf, daß Histamin der endgültige, gemeinsame Mediator für die Magensäuresekretion ist (16, 71, 30).

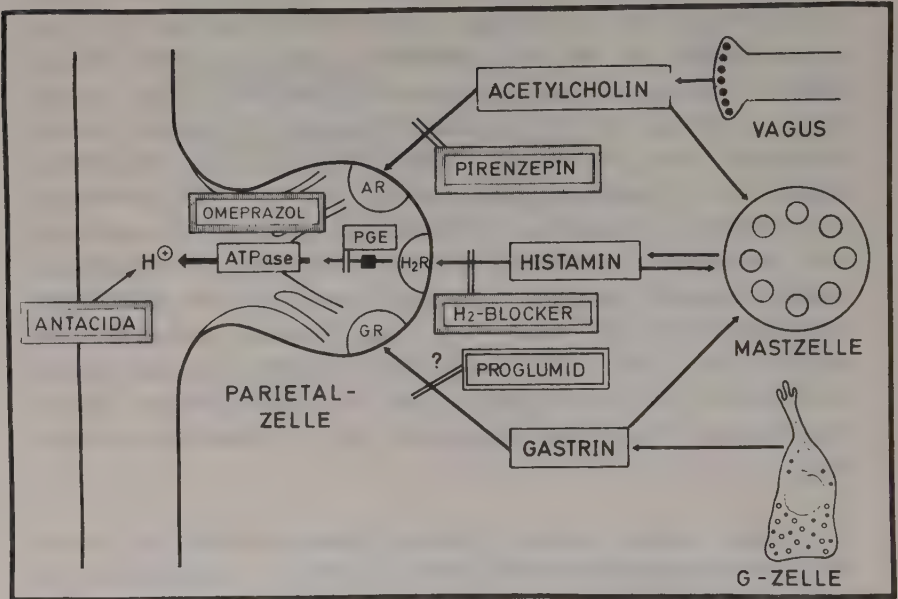


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Parietalzellsekretion (modifiziert nach LORENZ, 108)

Histamin entsteht aus Histidin durch Dekarboxylierung. Dieser Weg der Histaminentstehung wird durch die Histidine-Dekarboxylase-Inhibitoren blockiert, so daß der endogene Agonist Histamin zur weiteren Säuresekreptionsvermittlung reduziert werden sollte.

Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin und Pirenzepin antagonisieren weitgehend selektiv, dosisabhängig und kompetitiv die Rezeptoren für Histamin und Azetylcholin der Parietalzelle. Die Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten sind

dadurch charakterisiert, daß sie selektiv und kompetitiv am H_2 -Rezeptor Histamin antagonisieren und somit die histaminvermittelte Wirkung, d. h. die basale und stimulierte Magensäuresekretion, hemmen. Werden Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist und Muskarin-Rezeptor-Antagonist zusammen verabreicht, so kommt es nicht nur zu einer additiven Wirkung der Säuresuppression; vielmehr potenzieren sich der säureinhibitorische Effekt beider Medikationen (107).

Klassische Anticholinergika (Atropin, Methanthelinbromid, Propanthelinbromid) hemmen die azetylvermittelten Wirkungen an muskarinischen Rezeptoren verschiedener Organsysteme, so daß die cholinergen Effekte nicht nur am Magen, sondern auch an Speicheldrüsen, Auge, Magen-Darm-Trakt und Herzen gehemmt werden. Die trizyklische Substanz Pirenzepin antagonisiert weitgehend selektiv die Wirkung des Azetylcholins an der Parietalzelle (101), so daß sich die typischen Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Verschwommensehen, Augen- druckanstieg, Obstipation, Tachykardie) auf wesentlich geringere Ausprägung reduzieren. Neuerdings wird eine Pirenzepin-Wirkung an der Parietalzelle über sympathische Ganglien diskutiert, da Rezeptorbindungsstudien an homogenisierten Ganglien höhere Affinitäten für Pirenzepin aufweisen als Magenschleimhaut (62).

Die Sekretion der H^+ -Ionen aus der Parietalzelle erfolgt durch die gastrische Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase). Diese ist in der Plasmamembran und in den Tubulovesikeln der Parietalzelle lokalisiert (10, 123) und liegt distal der Ebene des c-AMP in der Zelle. Über dieses c-AMP vermittelt der histaminerge Stimulationstyp seine Säureantwort (142).

Das aus den Mastzellen freigesetzte Histamin vermittelt seinen positiven Effekt auf die Säuresekretion über eine stimulierte c-AMP-Produktion in der Parietalzelle nach Bindung am Histamin- H_2 -Rezeptor an der Zellmembran (97). Somit stehen zur Säurebildung vermehrt energiereiche Phosphate zur Verfügung. Die säureblockierende Wirkung der Prostaglandine beruht seinerseits darauf, daß endogene und

exogene Prostaglandine die durch Histamin stimulierte c-AMP-Bildung intrazellulär zu hemmen vermögen. Durch Stimulierung der Adenylatzyklase in Zellen, die keine Parietalzellen sind, wird durch Prostaglandine eine c-AMP-Produktion angeregt, die ihrerseits einen protektiven Prostaglandin-Effekt vermittelt (146).

Die säurestimulierende Wirkung von Azetylcholin und Gastrin ist wahrscheinlich kalziumvermittelt. Ein positiver Kalziumkonzentrationsgradient extra-/intrazellulär an der Parietalzellmembran ist für die Rolle des Kalziums als "second-messenger" notwendig. Intrazellulär wird Kalzium an ein Kalzium-bindendes-Protein, das Calmodulin (141), gebunden und vermittelt hierüber seine säurestimulierende Wirkung. Kalzium ist ebenfalls bei der Freisetzung von Histamin aus der Mastzelle durch Gastrin und Azetylcholin beteiligt (141).

Daraus folgt, daß die individuellen Antagonisten der drei Rezeptortypen nur partiell die Säuresekretion des Magens inhibieren. Durch Blockierung der Wasserstoff-/Kalium-ATPase als wohl letztem Schritt in der Säureproduktion vermag Omeprazol die Säureseznierung aus der Parietalzelle als übergeordnetem Prinzip zu hemmen. Somit ist eine Säurereduktion unabhängig vom primären Stimulus möglich.

2 PROBLEMSTELLUNG

Im Rahmen dieser Arbeit soll mit verschiedenen bezüglich ihrer Wirkung auf die Parietalzellfunktion definierten Substanzen nachgewiesen werden, daß die Magensäuresekretion über unterschiedliche Mechanismen gehemmt werden kann. Es wird die antisekretorische Wirkung des Histidin-Dekarboxylase-Hemmers Methylcatechin, die in Kombination angewendeten Rezeptorantagonisten Ranitidin und Pirenzepin, des Prostaglandin-E₁-Analogons Mexiprostil und Omeprazol, der Inhibitor der gastrischen Protonenpumpe, beim Menschen untersucht. Als Testmodell wird die peptonstimulierte

Säuresekretion mit synchroner Serumgastrinbestimmung angewendet. Die Untersuchungen werden als prospektiv geplante Sekretionsstudien an gesunden männlichen Probanden durchgeführt; die Kombination von Ranitidin und Pirenzepin kommt bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom zur Anwendung.

2.1 Pilotstudie mit Methylcatechin

Die Untersuchungen mit Methylcatechin sind als Pilotstudie konzipiert. Sie werden offen, placebokontrolliert und im intraindividuellen Vergleich an zwei gesunden Probanden durchgeführt. Da keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen an Menschen vorliegen, erhalten die Probanden Einmaldosierungen von 1000 mg sowie mehrtägige orale Dosierungen von 2 x 250 mg unmittelbar vor Beginn der Sekretionsstudie (im folgenden als "Akutgabe" bezeichnet). Zur Dokumentation der Bioverfügbarkeit werden die Plasmakonzentrationen der Substanz während der Peptonstimulation bestimmt.

2.2 Pilotstudie mit der Kombination von Ranitidin plus Pirenzepin bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom

Die konservative Behandlung von Gastrinompatienten erfordert häufig hohe Dosierungen von H_2 -Rezeptor-Antagonisten, die im Falle des Cimetidins Nebenwirkungen wie Gynäkomastie zur Folge haben können (115). Wegen der synergistischen Effekte von H_2 -Rezeptor-Blockern mit Pirenzepin auf die Magensäuresekretion wird bei drei Patienten mit nachgewiesenem Zollinger-Ellison-Syndrom die kombinierte Anwendung von 300 mg Ranitidin plus 50 mg Pirenzepin getestet. Als Vergleichsexperimente dienen peptonstimulierte Säuresekretionstests bei den Patienten nach dreitägiger hochdosierter Vorbehandlung mit Antazida, d. h. ungehemmt ablaufender Sekretion.

2.3 Dosis-Findungs-Studie mit Mexiprostil

Die orientierende Dosis-Findungs-Studie mit Mexiprostil wird doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert an drei gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Es werden orale Dosierungen von 400 und 800 µg auf die peptostimulierte Säuresekretion und Gastrinfreisetzung getestet. Diese orientierende Untersuchung dient als Anhalt für die Planung einer weiteren Sekretionsstudie mit größerer Probandenzahl.

2.4 Dosis-Wirkungsbeziehungs-Studie mit Omeprazol

Die Versuchsreihe mit Omeprazol wird als randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie an acht gesunden Probanden durchgeführt, die 30, 60 und 90 mg Omeprazol in Form unbeschichteter, gelatineverkapselter Granula per os einnehmen. Unter Akutbedingungen wird die Pharmakokinetik und die Tolerabilität der Substanz ermittelt. Wegen der bei Tieren beschriebenen thyreostatischen Effekte werden zusätzlich die Schilddrüsen-Parameter in standardisierter Weise bei jedem Sekretionstest gemessen.

3 METHODEN

3.1 Entwicklung der peptonstimulierten Magensekretionstestung

Im Jahre 1973 stellten FORDTRAN und WALSH eine Methode vor, mit der eine exogen stimulierte Magensäuresekretion meßbar wird (47). Die mittels einer Standardmahlzeit (homogenisiertes Steak, Toast, Butter, Wasser; Gesamtvolumen 500 ml) stimulierte Magensäure wird durch eine Levinsonde aus dem Antrumbereich des Magens abgesaugt. Außerhalb wird der pH-Wert bestimmt und durch kontinuierliche Zugabe von 1 n Natriumhydroxyd intragastral auf einen pH-Wert von 5,5 titriert. Als "Netto-Sekretion" wird die verbrauchte Menge

Titrans bezeichnet und in Milliäquivalent HCl ausgedrückt. Voruntersuchungen von FORDTRAN et al. (47) und KONTUREK et al. (77) weisen diesen pH-Wert als geeignet für hohe Stimulation und gute Titration aus. Noch im Jahre 1973 wird von KONTUREK et al. (76) die oben erwähnte Testmahlzeit durch 500 ml Peptonlösung ersetzt. Die intragastrale pH-Messung durch eine Glaselektrode wird 1974 von KONTUREK et al. (79, 78) eingeführt. Titrator und Autobürette sorgen automatisch für Ausgleich bei Abweichungen vom Sollwert. Nachteilig sind das dicke Sondenbündel und das häufige Anliegen der pH-Elektrode an der Magenwand. Verbesserungen für eine schnellere Zirkulation durch größeres Lumen der zuführenden Sonde und Anbringen eines Kunststoffkäfigs um die pH-Elektrode gehen auf LUX et al., 1976, zurück (110). WEINGART et al. modifizierten das System, 1977, (176) durch extragastrale pH-Messung mit den Vorteilen der besseren Kontrollmöglichkeiten und des geringeren Querschnitts. 1978 führen BECKER et al. (9) die Säuretitration außerhalb des Magens durch. Notwendig für dieses System ist die rasche und kontinuierliche Umwälzung des Magensaft-Pepton-Gemisches.

3.2 Eigener Testaufbau

Zur kontinuierlichen Stimulation der Magensäuresekretion verfahren wir nach der von FORDTRAN und WALSH entwickelten (47) und von BECKER et al. (9) modifizierten Methode der peptonstimulierten Säuresekretion. Dabei werden vor dem Versuch zwei durchsichtige Magensonden vom Typ Levin (Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit einem Innendurchmesser Ch 16 und einer Länge von 125 cm mit Tetrahydrofuran zusammengeklebt. Das untere Ende der doppelläufigen Sonde wird schräg abgeschnitten, um neben den seitlichen Aspirationsöffnungen ein zusätzliches Lumen für höheren Durchfluß zu gewähren. Die Sonde wird am sitzenden Probanden per os gelegt.

Als Testmahlzeit der nahrungsäquivalenten Stimulation dient eine zehnprozentige Peptonlösung (Bacto-Peptone, Difco, Lab., Detroit/Michigan, USA). Eineinhalb bis zwei Liter dieser Lösung werden unter ständigem Rühren mit Hilfe eines Magnetrührers (MR 80, Heidolph-Elektro-KG, Kehlheim) zur standardisierten Einstellung des pH mit konzentrierter (96ig prozentiger) Essigsäure aus einer Glaspipette auf einem pH-Wert von 5,5 titriert, und ihre Temperatur in einem Wasserbad auf ca. 30 °C eingestellt. Vor jedem Versuch wird sie frisch angesetzt. Einhundert Gramm des als Trockenpulver gelieferten Eiweißes werden unter ständigem Rühren in einem Liter ca. 60 °C warmen sterilen Wasser verrührt. Während der Titration und des Versuchsablaufs wird die Lösung gleichmäßig durch einen Magnetrührer (MR 80, Heidolph-Elektro-KG, Kehlheim) durchmischt. Diese Lösung wird von einer Peristaltikpumpe (Blutpumpe BP 742, Fresenius Apparatebau, Bad Homburg) mit einer Umwälzgeschwindigkeit von 250 - 280 Milliliter pro Minute zwischen Magen und Titrationsgefäß in Zirkulation gebracht. In das Titrationsgefäß eingebracht ist eine pH-Elektrode (Typ EA 125, Metrohm AG, CH-9100 Herisau), welche das aktuelle pH der Peptonlösung registriert und digital anzeigt. Kontinuierlich werden pH-Abweichungen von unter pH 5,5 an den Titrator (Combititrator Metrohm, Dt. Metrohm GmbH & Co., D-7024 Filderstadt) weitergegeben. Dieser steht mit der Autobürette (s. o.) in Verbindung, welche die Istwert-Abweichung von der Sollwerteinstellung (pH 5,5) mit einnormalem Bikarbonat ins Titrationsgefäß nachtitriert. Die digitale Leuchtanzeige gibt kontinuierlich den Bikarbonat-Verbrauch in Millilitern an; die äquimolare Säuremenge wird auf pH 5,5 neutralisiert. Die digital angezeigten Volumina des verbrauchten Bikarbonat werden alle fünf Minuten protokolliert. Entsprechend dem Bikarbonat-Verbrauch wird die Säureskretionsmenge in Millimol H^+ /15 Minuten beziehungsweise Millimol H^+ /3 Std. ermittelt.

Das Titrationsgefäß ist versehen mit zwei Öffnungen, wobei die höhere als Zu- und die am Gefäßboden als Ablauf dienen.

An diese Öffnungen werden Silastikschläuche angeschlossen, um dann mit der doppelläufigen Duodenalsonde verbunden zu werden. Das Lumen des Ablaufschlauches kann durch eine verstellbare Klemme im Lumen verändert werden, um das Abflußvolumen zu steuern. Das Titrationsgefäß ist in ca. 0,5 Metern über dem liegenden Probanden angebracht und gefüllt mit vierhundert Milliliter Peptonlösung. Dieser Flüssigkeitsspiegel zeigt Druckschwankungen und Volumenverluste bei gleichbleibender Zufuhr durch die Saugung an, welche ausgeglichen werden können durch Lumenänderungen des Abflußschlauches oder Zugabe aus dem Reservoir. Der Test beginnt mit der Instillation von dreihundert Milliliter Peptonlösung, zur einen Hälfte abgelassen aus dem zu Beginn mit fünfhundertfünzig Milliliter gefüllten Titrationsgefäß, zur anderen mittels einer Blasenspritze aus dem Speichergefäß. Somit beträgt das zirkulierende Peptonvolumen zu Versuchsbeginn siebenhundert Milliliter.

3.3 Zirkulation des Magensaft-Pepton-Gemisches

Das Umwälzvolumen zeigt folgende Abhängigkeiten:
von

1. der Lumenstärke der verwandten Schläuche und Sonden,
2. dem verwandten Volumen,
3. der Volumenleistung der Saugung (ml/min), und
4. den Aspirationsöffnungen.

Um eine gute Durchmischung des Mageninhaltes zu erreichen, muß das Zirkulationsvolumen groß sein. Die Pumpleistung der Peristaltikpumpe von bis zu ca. vierhundert Milliliter pro Minute kann nicht erreicht werden, da die Silastikschläuche mit einem inneren Durchmesser von fünf Millimeter nur eine Umwälzung von 250 bis 280 Milliliter erlauben. Höhere Volumenleistungen bringt das Titrationsgefäß über die Vierhundert-Milliliter-Marke und reduziert somit das im Magen befindliche Stimulans. Die Initiationsmenge von

dreihundert Milliliter Peptonlösung kann jedoch mit der erreichten Fördermenge annähernd ein Mal pro Minute ausreichend umgewälzt werden.

3.4 Volumen im Magen

Zu Beginn des Versuchs werden, wie beschrieben, 300 ml Peptonlösung in den Magen vorgegeben, die bei konstant gehaltenem Zu- und Ablauf während des Versuchs umgewälzt werden. Durch Linksseitenlage der Probanden während der gesamten Zirkulationsdauer hängt der Magen großkurvaturseitig ab und schafft dadurch ein größeres Magenreservoir, in welches die Duodenalsonde eintaucht. Der gastroduodenale Peptonverlust kann dadurch gering gehalten werden (109). Ein etwaiger Verlust an Stimulationslösung kann durch Absinken des Spiegels im Titrationsgefäß oder aber durch Festsaugen der Sonde an der Magenwand mangels intragastrischen Volumens festgestellt werden. Diese Verluste werden rechtzeitig aus dem Pepton-Reservoirgefäß aufgefüllt, um größere Schwankungen zu vermeiden, die zu Irritationen und Schmerzen bei den Probanden führen. Jede Substitution wird registriert. Nach Testende wird verbliebenes Volumen soweit wie möglich aus dem Magen abgesaugt und mit der zugeführten Menge bilanziert. Zufuhr, Verlust und Restvolumen gehen als Meßgrößen in die Berechnung ein. Das Sekretionsvolumen des Magens kann während des Versuchs nicht gemessen werden. Es geht in die Mengenbestimmung von zirkulierendem und abgesaugtem Volumen ein.

3.5 Standardisierung des Testablaufes

Die Wiederholbarkeit der Tests ist für eine Untersuchung dieser Art, in der physiologische Parameter getestet werden, von großer Wichtigkeit. Folglich sind die Versuchsbedingungen und der Ablauf zu standardisieren. Die Probanden treffen gegen 7.30 h im Labor ein. Sie werden auf-

gefordert, ab mindestens 22.00 h des vorangegangenen Tages nüchtern zu bleiben und ausgeruht zum Versuch zu erscheinen. Jegliche Medikation, die die Magensäuresekretion zu beeinflussen vermag, muß drei Tage bei den Probanden und Patienten unterbleiben. Bei den Patienten wird drei Tage vor dem Versuch die antisekretorische Medikation ausgesetzt und bei behandlungsbedürftigen Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom durch Antazidagabe ersetzt. Zu Beginn wird ein peripher-venöser Zugang (Medicut, Fa. Medical Industries, Sherwood, England) in eine rechte Unterarmvene appliziert und mit einer Infusion physiologischer Kochsalzlösung zwischen den Blutentnahmen offengehalten. Ein Infusamat (Infusamat II, Fa. B. Braun Melsungen, Melsungen, BRD) sorgt für gleichbleibenden Durchfluß von vierzig Milliliter pro Stunde.

Zu Beginn eines jeden Versuchs muß das pH-Meter (kombinierte Mikrokugelelektrode EA 125, Metrohm AG, CH-9100 Herisau) geeicht werden. Die nach jedem Versuchsende mit destilliertem Wasser gespülte pH-Elektrode wird in dreimolarer Kaliumchloridlösung bis zum nächsten Versuch getaucht, so daß sie nicht austrocknet und zerstört wird. Vor der Eichung wird die Elektrode mehrfach mit destilliertem Wasser abgespült. Bei der Temperaturwahl 20 °C werden dann zwei Eichwerte am pH-Meter durch standardisierte pH-Lösungen von pH 4,0 und pH 7,0 einjustiert; damit fällt der Sollwert von pH 5,5 zwischen diese Eichwerte. Nach der Eichung wird der Temperaturregler auf 30 °C eingestellt, um auf den Wert der Peptonlösung einjustiert zu sein. Da sich im Versuchsablauf aus der Peptonlösung Proteinbestandteile in der semipermeablen Glasmembran abscheiden, muß das pH-Meter nach ca. 5 Versuchen mittels Ultraschallanwendung in Wasser gereinigt werden.

Da die doppelumige Magensonde nicht unter Röntgenkontrolle wie bei BECKER (9) gelegt werden, wird die Sondenlänge am sitzenden Patienten ermittelt. Sie wird von der Zahnreihe entlang, dem Pharynxverlauf folgend, bis 10 Zentimeter

unterhalb des Xiphoids am ventralen Thorax abgemessen. Die Länge wird im Protokoll notiert und als Annäherung in den weiteren Versuchen wiederverwandt. Die exakte Lage kann jedoch nur aus dem einwandfreien Funktionieren der Saugung während des Versuchs ermittelt werden. Störungen zeigen sich durch Blasenbildung (Luft angesaugt) oder Festsaugen an der Magenwand an. Nach Schlucken der Magensonde werden die Probanden angehalten, sich bequem in Linksseitenlage zu begeben und diese Position bis Versuchsende beizubehalten. Ihr Speichel soll nicht geschluckt, sondern auf bereitgelegte Zellstofftüchern in Nierenschalen ausgespuckt werden, um eine neutralisierende Wirkung des basischen Sekretes zu verhindern.

3.6 Eiweißkonzentration der Stimulationslösung

Zur Gesamt-Eiweißkonzentrationsbestimmung der Peptonlösung wird im frischen Ansatz und fortwährend halbstündlich ein Milliliter Lösung dem Titrationsgefäß mit einer Pipette entnommen und bestimmt. Durch die Volumensekretion des Magens wird die von uns verwandte Lösung ständig verdünnt und weicht somit vom Ideal einer konstanten, plateauförmigen Stimulation ab. Das Vermögen einer Eiweißlösung, in einem weiten Konzentrationsbereich von 2,5 bis 10 Prozent annähernd gleich stimulierend auf die Säuresekretion des Magens zu wirken, zeigen LOWEG et al. (109). Dieses Volumen der Magensekretion kann nur indirekt über die Konzentrationsänderung der Stimulationslösung bestimmt werden. Die Gesamt-Eiweißkonzentration wird mit der Biuret-Methode ermittelt. Die Eiweißkonzentration des Serums erfolgt mit der von WEICHSELBAUM beschriebene Biuret-Methode (175).*

* Ich danke Frau G. Schnell und Frau A. Meierl für die sorgfältige Durchführung dieser Bestimmungen.

3.7 Blutentnahmen

Gleich zu Beginn des Versuchs wird dem Probanden eine Dauerkanüle (Medicut Nr. 18, Medic Industries, Sherwood, England) in eine Unterarmvene gelegt, um während der gesamten Zeit eine geeignete Entnahmestelle für die fortlaufende Proben zu erhalten. Eine Dauerinfusion physiologischer Kochsalzlösung hält das Lumen offen (s. o.).

3.8 Meßmethoden

3.8.1 Gastrinbestimmung im Serum

Die Gastrinkonzentration im Serum wird im eigenen Labor radioimmunologisch bestimmt (100). Der spezifische Antikörper wird als Antiserum 4562 (135) vom Kaninchen gewonnen und erfasst beinahe vollständig die Gastrinkomponenten im Serum (33). Es wird freundlicherweise von Prof. Dr. J. F. Rehfeld (Kopenhagen, Dänemark) zur Verfügung gestellt. Alle Proben eines Individuums werden in einem Ansatz als Dreifachbestimmung gemessen.*

3.8.2 Methylcatechinkonzentration im Plasma

Die Methylcatechinkonzentration im Plasma ist bei der Fa. Zyma S. A., Nyon, Schweiz, durchgeführt worden. Es ist eine kolorimetrische Bestimmungsmethode zur Anwendung gekommen.

3.8.3 Omeprazol-Plasmakonzentration

Die Plasmakonzentration Omeprazol ist im Department für Analytische Chemie der Fa. AB Hässle, Schweden, unter

* Ich danke Frau G. Schnell und Frau A. Meierl für die sorgfältige Durchführung dieser Bestimmungen.

Verwendung der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) bestimmt worden.

3.8.4 Schilddrüsenhormone incl. Thyroxin-bindendes Globulin

Analysiert werden Thyroxin (T4) und Trijodthyronin [T3 (51)]. Thyreoid-bindendes-Globulin [TBG (67)] und Thyreoid-stimulierendes-Hormon [TSH (42)] werden ebenfalls mit spezifischen Radio-Immuno-Assays (RIA) bestimmt. Auch hierbei werden alle Proben eines Individuums zusammenge-
nommen und im gleichen Ansatz analysiert.*

Zur Vor- und Nachuntersuchung der Probanden werden im klinisch-chemischen Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München folgende Bestimmungen durchgeführt:

3.8.5 Gesamtbilirubin

Das Gesamtbilirubin wird photometrisch nach der DPD-Methode nach WAHLEFELD (169) bestimmt.

3.8.6 Transaminasen und alkalische Phosphatase

Die Transaminasen SGOT und SPGT sowie die alkalische Phosphatase werden gemäß der optimierten Standard-Methoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (32) enzymatisch bestimmt.

* Ich danke Frau Carola Traore für ihre technische Hilfe bei diesen Messungen.

3.8.7 Kreatinin

Mittels der nach BARTELS (6) modifizierten Jaffe-Methode wird das Serumkreatinin bestimmt.

3.8.8 Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid

Diese Serumelektrolyte werden flammenphotometrisch gemessen.

3.8.9 Kleines- und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Urinstatus

Hämoglobin, Hämatokrit, Leuko- und Erythrozytenzahlen werden im hämatologischen Labor mittels Coulter-Counter (Fa. Coulter Elektronik GmbH, Krefeld; Modell S) bestimmt. Die Thrombozyten werden in einer Neubauer-Zählkammer direkt ausgezählt. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wird nach WESTERGREEN bestimmt. Zum semi-quantitativen Nachweis von Eiweiß, Urobilinogen und Zucker werden Teststreifen der Fa. Boehringer, Mannheim, verwandt. Die Untersuchung des Sediments erfolgt standardisiert unter dem Mikroskop.

3.8.10 Blutzucker

Die Blutzuckerbestimmung erfolgt nach der Hexokinase-Methode (147).

3.8.11 Elektrokardiographie

Die elektrokardiographische Untersuchung (EKG) wird standardisiert auf einem Dreifachschreiber in der Notaufnahme der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt. Dabei werden die Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF und $V_1 - V_6$ verwendet.

3.8.12 Nebenwirkungen

Um subjektive Beschwerden neben den laborparametrischen Nebenwirkungen zu erfassen, werden die Patienten und Probanden während und nach den einzelnen Untersuchungen sowie am Tage nach der Untersuchung nach möglichen Begleiterscheinungen befragt.

3.9 Statistik

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in den Pilotuntersuchungen mit Methylcatechin, Ranitidin plus Pirenzepin sowie mit Mexiprostil in Form von Einzel- oder in Form von Medianwerten. Die Ergebnisse der Omeprazol-Studie sind als Mittelwert ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) angegeben. Wegen der kleinen Fallzahlen ist bei den oben angegebenen Pilotstudien eine statistische Analyse nicht sinnvoll.

Die statistische Auswertung der Säureproduktion und des Serumgastrins erfolgt in der Omeprazolstudie anhand des zweiseitigen Wilcoxon-Tests für Paardifferenten und der Friedman-Variationsanalyse (143). Vor der Datenerfassung werden im Studienprotokoll als statistisch signifikant verschieden nur Werte bezeichnet, deren Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb von 1 Prozent ($p < 0,01$) liegen. Die integrierte Gastrinfreisetzung ("integrated gastrin output", IGO) und die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve ("area under the plasma concentration time curve", AUC) für Omeprazol werden nach der Sehnentrapezregel berechnet (154). Die integrierte Gesamtgastrinfreisetzung ("integrated total amount of gastrin", ITAG) berücksichtigt die basale und die postprandiale Gastrinmenge (104). Diese Methode wird von GEDDE-DAHL (56) als "total gastrin output" bezeichnet. Die integrierte Gastrinfreisetzung (IGO; 161) während der Peptonstimulation wird nach Subtraktion des Gastrinbasalwertes gerade vor Beginn der Peptonperfusion gemessen; üblicherweise wird sie nach WALSH

et al. (171), STEIN und WALSH (161) und THOMPSON et al. (164) angegeben. Die Plasmahalbwertszeit wird als lineare Regression des Logarithmus der Plasmakonzentration von sechzig bis zweihundertachtzig Minuten nach Versuchsbeginn errechnet. Der Korrelationskoeffizient zwischen der prozentualen Säuresekretionshemmung und der AUC von Omeprazol wird nach der logit-Transformation berechnet. Der Korrelationskoeffizient wird mittels Student's t-Test statistisch beurteilt (143).

4 - PROBANDEN UND PATIENTEN

Die Sekretionsstudie mit Omeprazol wird an acht gesunden, männlichen Probanden, deren mittleres Alter 26 (23 bis 29) Jahre, deren mittleres Gewicht 75 (69 bis 84) Kilogramm und deren mittlere Größe 182 (177 bis 187) Zentimeter beträgt, durchgeführt. Die Probanden der Mexiprostil-Studie sind im Mittel 25 (24 bis 26) Jahre alt, wiegen 77 (72 bis 85) Kilogramm und sind 185 (180 bis 189) Zentimeter groß. Nur zwei der vier ausgewählten Probanden sind für die Sekretionsstudie mit dem Histidindecaboxylasehemmer Methycatechin geeignet, so daß nur an diesen gemessen werden kann. Ihr Alter beträgt 23 und 25 Jahre, sie sind 72 und 71 Kilogramm schwer und beide 189 Zentimeter groß.

Alle Probanden der drei Sekretionsstudien werden einzeln internistisch untersucht, wobei insbesondere auf Herz-, Nieren-, Leber- und Gastrointestinalerkrankungen als Ausschlusskriterien geachtet wird. Sie weisen alle einen normalen physikalischen Untersuchungsbefund* auf und nehmen keinerlei versuchsbegleitende Medikamente zu sich. Zudem werden bei den Probanden hämatologische (Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Erythrozyten-, Leukozyten-, Throm-

* Die Untersuchungen sind von Frau Dr. med. V. Londong durchgeführt worden, der mein besonderer Dank dafür gilt.

bozytenzahl, Differentialblutbild, Blutkörperpersenkung) und biochemische (Gesamtbilirubin, Transaminasen, Gesamtprotein, Glucose, alkalische Phosphatase, Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid, Kreatinin) Untersuchungen durchgeführt und der Urinstatus (Eiweiß, Glucose, Sediment) erhoben, um etwaige Erkrankungen, die sich der physikalischen Untersuchung entziehen, weitgehend ausschließen zu können. Zudem dienen sie als Ausgangswert für eventuell auftretende, hämatologisch oder biochemisch erfaßbare Nebenwirkungen der Medikation.

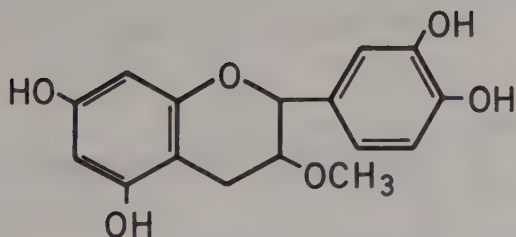
Die Untersuchungen der Kombinationsbehandlung Ranitidin plus Pirenzepin werden an einer Patientin und an zwei Patienten mit nachgewiesenem Zollinger-Ellison-Syndrom vorgenommen. Die Patientin Z. R. ist 35 Jahre alt, 54 Kilogramm schwer und 164 Zentimeter groß. Die beiden Patienten S. A. und H. G. sind 52 und 51 Jahre alt, 75 und 90 Kilogramm schwer und 168 und 170 Zentimeter groß. Alle drei Patienten haben außer der genannten Grundkrankheit keine weiteren Krankheiten. Probanden und Patienten werden angehalten, keinen Alkohol vor und während der Versuchsserie zu sich zu nehmen. - Die Diagnose des Zollinger-Ellison-Syndroms beruht bei allen Patienten auf erhöhten Nüchtern gastrinwerten im Serum bei erhöhter basaler und nur geringfügig pentagastrinstimulierbarer Magensäuresekretion. Die basale Säuresekretion beträgt für die Patientin Z. R. 31 mmol, für den Patienten S. A. 21 mmol und für den Patienten H. G. 10,5 mmol H^+ /Stunde. Nach Pentagastrinstimulation ist für die Patientin Z. R. 35 mmol, für den Patienten S. A. 34 mmol und für den Patienten H. G. 27 mmol H^+ /Stunde gemessen worden. Bei den drei Patienten findet sich ein paradoxer Gastrinanstieg auf standardisierte Injektion von 75 K. E. synthetisches Sekretin i. v.; unter 5 mg/kg KG · h Kalzium i. v. steigt das Serumgastrin treppenförmig an. Eine postprandiale Gastrinfreisetzung ist bei keinem Patienten nachweisbar. Bei der Patientin Z. R. ist inzwischen ein metastasierendes duodenales Gastrinom operativ nachgewiesen und immunhistologisch gesichert worden. Der Patient H. G.

ist bereits 1979 selektiv-proximal vagotomiert und 1980 nach Billroth II Magen-reserziert worden. Drei Tage vor den Sekretionsversuchen ist die antisekretorische Medikation der Patienten abgesetzt und durch hohe Antazidagaben ersetzt worden.

5 VERWENDETE SUBSTANZEN

5.1 Methylcatechin

Die verwendete Substanz 3-O-Methyl-(+)-catechin [(+)-catechin-3',4',5,7-tetrahydroxy-3-methoxyflavan (Abbildung 2)] wird von der Fa. Zyma S.A., Nyon, Schweiz unter der Bezeichnung Zy 15029 zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um ein Bioflavonoid und ist ein Abkömmling des (+)-Catechins, welches einen nachweislich spezifisch hemmenden Effekt auf die Histidinkarboxylase hat (136). 250 Milligramm der Substanz sind in eine Gelatinekapsel eingeschlossen; diese werden vom Probanden mit 50 Milliliter destilliertem Wasser eingenommen.



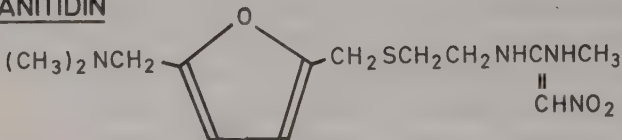
3-O-Methyl-(+)-Catechin (Zy 15029)

Die Wirkung von 1000 mg 3-O-Methyl-(+)-catechin Akutgabe und der drei- bzw. sechstägigen Vorbehandlung von 2mal 250 Milligramm pro Tag plus 250 Milligramm akut auf die Magensäuresekretion sollen getestet werden.

5.2 Ranitidin und Pirenzepin

Die Substanzen Ranitidin (Zantic®) und Pirenzepin [Gastrozepin® (Abbildung 3)] werden von der Firma Glaxo GmbH, 2060 Bad Oldesloh bzw. Thomae GmbH, 7950 Biberach, bereitgestellt. Beides sind Substanzen, die zugelassen und über den Pharmamarkt erhältlich sind. Ranitidin wird in einer Dosierung von 300 Milligramm und Pirenzepin in einer Dosierung von 50 Milligramm in Tablettenform verabreicht. Die säuresupprimierende Wirkung dieser Kombinationsmedikation wird an Zollinger-Ellison-Patienten gegenüber einem Leerversuch ohne säuresupprimierende Medikamente getestet.

RANITIDIN



PIRENZEPIN

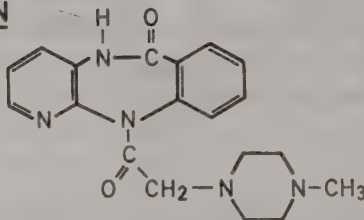
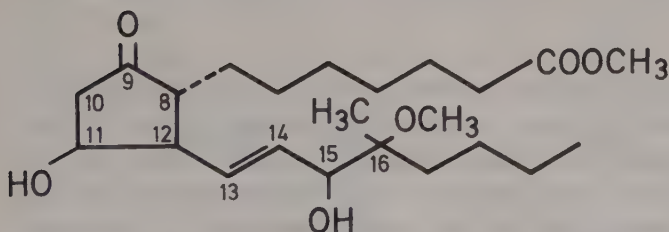


Abbildung 3: Strukturformeln von Ranitidin und Pirenzepin

5.3 Mexiprostil

Die Substanz Mexiprostil (Abbildung 4) wird von der Fa. Gruppo Lepetit, Mailand, Italien, zur Verfügung gestellt. Es ist ein neues synthetisches Prostaglandin E_1 -Analogon, 16-methyl-16-methoxy PGE_1 (11,15-dehydroxy-16-methyl-16-methoxy-9-oxo-prost-13-en-1-oic acid, methyl ester/8_a, 11_a,15R,16R/). Der säuresupprimierende Effekt von 400 und 800 µg Mexiprostil wird vergleichend mit Placebo untersucht. Bereitgestellt ist die lyophilisierte Substanz in getrennten kleinen Plastikbehältern in Form eines Pulvers, welches im Kühlschrank bei 8° C aufbewahrt wird. Dieses wird in zwanzig Milliliter physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und vom Probanden getrunken. Mit abermals zwanzig Milliliter physiologischer Kochsalzlösung wird der Plastikbecher gespült und ebenfalls vom Probanden getrunken. Jeder Behälter ist mit der Probandennummer und dem Tag des Experiments bezeichnet.

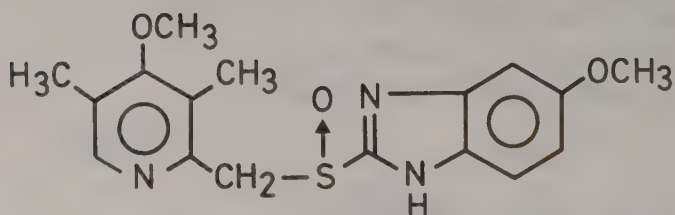


Mexiprostil (MDL 646)

Abbildung 4: Strukturformel von Mexiprostil

5.4 Omeprazol

Die von dem schwedischen Forschungslaboratorium der Fa. AB Hässle, Mölndal, Schweden, bereitgestellte Substanz Omeprazol (Abbildung 5) wird oral in Form unbeschichteter Granula, die in einer harten Gelatine kapsel eingeschlossen sind, verabfolgt. Es handelt sich um ein substituiertes Benzimidazol [5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl]sulfonyl}-1H-Benzimidazol]; es ist säurelabil. Die Substanz wird bei 4° C in dunklen Glasflaschen zusammen mit einem Trockenmittel aufbewahrt. Die Kapseln sind in Tütchen verpackt und mit der Probanden- und Versuchsnummer für den entsprechenden Versuchstag versehen. Der Säuresuppressions-effekt der Dosis dreißig, sechzig und neunzig Milligramm Omeprazol und Placebo werden getestet. Die Placebokapseln enthalten entsprechende Granula ohne Wirksubstanz. Jede Kapsel enthält dreißig Milligramm Omeprazol oder entsprechende Placebomengen, so daß jedem Versuchstag drei Kapseln genommen werden müssen. Die Gesamtdosis der eingenommenen Wirksubstanz beträgt 180 mg pro Einzelproband.



Omeprazol (H 168 / 68)

Da Omeprazol säurelabil ist, wird die Substanz mit insgesamt dreihundert Milliliter (160 mmol) Natriumbikarbonat nach folgendem Schema per os eingenommen: Zeit (min): NaHCO_3 (ml) : -5: 50; 0: 100; +10: 50; +20: 50; +30: 50; zum Zeitpunkt "0" werden die drei Kapseln verabreicht.

6

ART DER STUDIEN

Die Untersuchungen mit Methylcatechin und mit der Kombination Ranitidin plus Pirenzepin sind als Pilotstudie konzipiert und werden offen durchgeführt, d. h., daß die Sekretionstests placebokontrolliert und im intraindividuellen Vergleich vorgenommen werden. Bei der Untersuchung mit Methylcatechin folgen, unter weiterer täglicher Einnahme der Testsubstanz, die Tests in drei- bzw. sechstägigem Abstand aufeinander. Die Untersuchungen an den Zollinger-Ellison-Patienten liegen zwischen drei und vier Tage auseinander, wobei der Test ohne Medikation immer dem Test nach Einnahme von Ranitidin plus Pirenzepin folgt. Vor und in dem Zeitintervall zwischen den Tests werden Antazida verabreicht.

Die Versuchsreihen mit Mexiprostil und Omeprazol werden als randomisierte Doppelblindstudien mit intraindividuellem Vergleich von zwei (400 und 800 µg) bzw. drei (30, 60, 90 mg) Dosierungen Mexiprostil bzw. Omeprazol und einer Placebokontrolle durchgeführt. Der Randomisierungsplan für Omeprazol wird von der Fa. AB Hässle, der für Mexiprostil von der Fa. Gruppo Lepetit erstellt. Zwischen den einzelnen Versuchstagen muß bei der Mexiprostil-Studie ein Zeitraum von mindestens sieben Tagen, bei der Omeprazolstudie von mindestens sechs Tagen liegen; jedoch darf der zeitliche Abstand zwischen zwei Versuchstagen nicht mehr als zwei Wochen betragen.

Die Probanden und Patienten erklären nach ausführlicher Information über den Sinn und die Durchführung der Sekre-

tionsstudien durch den Untersuchungsleiter ihr Einverständnis; für die Untersuchungen mit den auf dem Pharmamarkt erhältlichen Ranitidin und Pirenzepin ist diese nur mündlich notwendig. Bei den Sekretionsstudien mit Mexiprostil, Methylcatechin und Omeprazol liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Die Studienprotokolle für die Untersuchungen mit Mexiprostil und Omeprazol sind von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, begutachtet und genehmigt worden.

7 VERSUCHSABLAUF DER STUDIEN

7.1 Testablauf der Methylcatechin-Studie

Dieser Testablauf unterscheidet sich nur geringfügig von dem unter Ziffer 7.4 beschriebenen (Tabelle 1). Zu dem mit 0 min. definierten Zeitpunkt des Testablaufes nehmen die Probanden die Methylcatechin-Kapseln mit 50 Milliliter destilliertem Wasser zu sich. Nach Legen der antecubitalen intravenösen Kanüle in den rechten Unterarm werden nach 15 und 30 Minuten Blutproben zur Gastrinbestimmung im Serum entnommen. Zum Zeitpunkt 70 min wird die Magensonde gelegt und bei 90 min. beginnen wir mit der Peptoninstallation nach gleichem Procedere wie in den nachbeschriebenen Studien. In der ersten Stunde nach Stimulationsbeginn werden viertelstündlich Proben zur Gastrin-Serumbestimmung den Probanden entnommen, in den folgenden zwei Stunden nur noch halbstündlich. Die Eiweißkonzentrationsbestimmung erfolgt aus einem Milliliter Pepton-Magensaft-Gemisch aus dem Titrationsgefäß. Die Zeitpunkte stimmen meistens mit denen der Blutentnahmen für die Gastrinbestimmung überein. Die für die Titration benötigte Natriumhydroxydvolumina und der Peptonverbrauch werden wie unter Ziffer 3.2 beschriebenen Studie bestimmt.

Tabelle 1: Zeitplan der Methylcatechin-Sekretionsstudie

Zeitverlauf (min)	Blutentnahmen	Titrationen- dauer (min)	weitere Proben und Anweisungen
0			Medikation
5			i.v.-Kanüle
15	Gastrin		
30	Gastrin		
70			Magensonde legen
90			Beginn der Pepton- instillation Eiweiß 1
105	Gastrin	15	
120	Gastrin	30	Eiweiß 2
135	Gastrin	45	
150	Gastrin	60	Eiweiß 3
180	Gastrin	90	Eiweiß 4
210	Gastrin	120	Eiweiß 5
240	Gastrin	150	Eiweiß 6
270	Gastrin	180	Eiweiß 7
280			Eiweiß 8

7.2 Testablauf der Kombinationsbehandlung Ranitidin plus Pirenzepin an Patienten mit Zollinger-El-lison-Syndrom

Der Zeitplan dieser Studie liegt dem der Methylcatechin-Studie zugrunde, so daß identische Zeiten für die Probenentnahmen und für den Versuchsablauf in dieser Studie an Patienten gelten. Die Medikation der Substanzen erfolgt allerdings um sieben Uhr in der Früh und zwar 2 Tabletten Ranitidin (à 150 mg) und 2 Tabletten Pirenzepin (à 25 mg) oder 4 Tabletten Placebo.

7.3 Testablauf der Pilotstudie mit Mexiprostil

Der Zeitpunkt der Medikation wird als "0" definiert (siehe Tabelle 2). Die jeweilige Substanz wird in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und vom Probanden getrunken. Hernach wird das Gefäß mit der gleichen Flüssigkeitsmenge gespült und verabreicht. Fünfzehn Minuten zuvor wird die i. v. Kanüle plaziert und zum Zeitpunkt "-5" Minuten die erste Nüchterngastrinprobe entnommen. Bei "30" Minuten wird die Sonde gelegt, um dann 45 Minuten nach Medikation mit der oben beschriebenen Peptoninstillation zu beginnen.

Tabelle 2: Zeitplan der Mexiprostil-Sekretionsstudie

Zeitverlauf (min)	Blutentnahmen	Titrationen- dauer (min)	weitere Proben und Anweisungen
- 15	Gastrin		i.v. Kanüle
- 5	Gastrin		
0			Medikation
20	Gastrin		
30			Magensonde legen
40	Gastrin		
45			Beginn der Pepton- instillation
			Eiweiß 1
60	Gastrin	15	Eiweiß 2
75	Gastrin	30	Eiweiß 3
90	Gastrin	45	Eiweiß 4
105	Gastrin	60	Eiweiß 5
135	Gastrin	90	Eiweiß 6
165	Gastrin	120	Eiweiß 7
195	Gastrin	150	Eiweiß 8
225	Gastrin	180	Eiweiß 9

Zu den Zeitpunkten "20" und "0" Minuten wird Blut zur Serumgastrinbestimmung den Probanden entnommen. Auch in dieser Studie werden die weiteren Gastrinproben in der ersten Stunde nach Stimulationsbeginn viertelstündlich, in den folgenden zwei Stunden halbstündlich entnommen. Ebenso wie oben schon beschrieben, erfolgen die Eiweißkonzentrationsbestimmungen aus dem Pepton-Magensaft-Gemisch zu gleichen Zeiten; siehe Zeitplan. Die Säuretitrationsmenge und der Peptonverbrauch werden wie unter Ziffer 7.4 bestimmt.

7.4 Testablauf der Omeprazol-Studie

Zu Versuchsbeginn wird die i. v. Kanüle antecubital in den rechten Unterarm gelegt und an den Infusomaten angeschlossen, der den Zugang mit physiologischer Kochsalzlösung mit einem Durchfluß von 40 Milliliter in der Stunde freihält (siehe Tabelle 3). Danach folgen in zehnminütigem Intervall zwei Nüchtern-Gastrin-Blutentnahmen. Vor jeder Entnahme werden in ein bereitgestelltes Leerröhrchen die ersten zwei Milliliter Blut aufgefangen und verworfen. Die für die blutchemischen Untersuchungen entnommenen Blutproben werden sofort in ein Eiswasserbad gestellt und noch während des Versuchsablaufs für zwei mal zehn Minuten bei viertausend Umdrehungen pro Minute bei 4° C zentrifugiert (Zentrifuge Typ 3-6 B, Fa. Beckmann Instrumente, München). Das erhaltene Serum wird bis zur endgültigen Bestimmung der einzelnen Parameter bei - 20° C tiefgefroren.

Zum Schutz des säurelabilen Omeprazols müssen die Probanden portioniert vor (-5 min), während (0 min) sowie 10, 20 und 30 Minuten nach der oralen Medikation insgesamt 300 ml (entsprechend 160 mmol) Natriumbikarbonat trinken. Die Medikamentengabe erfolgt zu dem als "0" definierten Zeitpunkt. Die Probanden nehmen sie unter Aufsicht in Form von drei Kapseln zusammen mit 100 ml Natriumbikarbonat zu sich.

Tabelle 3: Zeitplan der Omeprazol-Sekretionsstudie

Zeitverlauf (min)	Blutentnahmen	Titrationen- dauer (min)	weitere Proben und Anweisungen
- 25			i.v.-Kanüle
- 20	Gastrin		
- 10	Gastrin		
- 5			50 ml NaHCO_3
0			Medikation, 100 ml NaHCO_3
10	Omeprazol		50 ml NaHCO_3
20	Omeprazol		50 ml NaHCO_3
30	Omeprazol		50 ml NaHCO_3
45	Omeprazol		
60	Omeprazol		
80			Magensonde legen
90	Gastrin/ Omeprazol		Eiweiß 1
100			Beginn der Pepton- instillation
115	Gastrin	15	Eiweiß 2
120	Omeprazol		
130	Gastrin	30	Eiweiß 3
145	Gastrin	45	Eiweiß 4
160	Gastrin	60	Eiweiß 5
180	Omeprazol		
190	Gastrin	90	Eiweiß 6
220	Gastrin	120	Eiweiß 7
250	Gastrin	150	Eiweiß 8
280	Gastrin/ Omeprazol	180	Eiweiß 9

Fünf Omeprazol-Plasmaspiegel werden zu definierten Zeitpunkten in der folgenden Stunde entnommen. 80 Minuten nach Medikation wird die doppelumige Magensonde zum besseren Gleiten mit Wasser befeuchtet und vom sitzenden Probanden

per os geschluckt. Die letzte Omeprazol- und Gastrinbestimmung im Serum vor der Stimulation erfolgt bei 90 Minuten.

Die Anfangskonzentration an Eiweiß (EW 1) in der Peptonlösung wird mit einem Milliliter Lösung bestimmt, die mit einer 1000- μ l-Pipette (Eppendorf-Pipette, Eppendorf Gerätebau, Hamburg) dem Titriergefäß entnommen wird. Zum Zeitpunkt 100 min. erfolgt die Installation der vorbereiteten Peptonlösung (zehnprozentig, pH 5,5, Temperatur 30° C) durch den zuführenden Schenkel der doppelumigen Magensonde, zur einen Hälfte über eine Blasenspritze, zur anderen aus dem Titriergefäß direkt. Hiernach werden zu- und abführender Schenkel der Sonde mit entsprechenden Schläuchen der Peristaltikpumpe verbunden und der Kreislauf der Versuchsanordnung damit geschlossen. Die Pumpe wird eingeschaltet und langsam auf die zu erreichende Minutenumwälzmenge hochgedreht. Während der ersten Stunde nach Peptoninstallation werden den Probanden viertelstündlich Gastrinproben entnommen, während der weiteren zwei Stunden noch halbstündlich. Zum Zeitpunkt jeder Gastrinblutentnahme wird aus dem Titriergefäß eine Probe (1 ml) zur Eiweißkonzentrationsbestimmung des Pepton-Magensaft-Gemisches entnommen. Blut für die Omeprazol-Plasmaspiegel werden den Probanden zu den Zeitpunkten 120, 180, 280 Minuten entnommen.

Während der dreistündigen Pepton-Stimulationszeit vom Zeitpunkt 100 Minuten bis 280 Minuten wird die zur Titration der sezernierten Magensäure verbrauchte Menge an einmolarer Natronlauge kontinuierlich gemessen und in Fünf-Minuten-Intervallen protokolliert. Zusammengefaßt zu 15-Minuten-Franktionen summiert sich zu Versuchsende (Zeitpunkt 280 Minuten) die totale Neutralisationsmenge. Durch die physiologische Polyrusfunktion nimmt das zirkulierende Volumen während des Versuches ab. Die aus dem Reservoir ersetzten Volumina an zehnprozentiger Peptonlösung werden in das Protokoll geschrieben. Nach Testende wird das Restvolumen aus dem Magen mittels der Peristaltikpumpe abge-

saugt. Peptonzugabe und Restvolumen werden mit dem Startvolumen von 700 Milliliter bilanziert.

8 Ergebnisse

8.1 Methylcatechin-Studie

8.1.1 Säuresekretion

Die vier Einzelsäuresekretionsmessungen des Probanden H. W. zeigen im dreistündigen Verlauf einen insgesamt parallelen Verlauf (Abbildung 6). Zu Beginn des Placeboversuchs sezerniert er 2,9 mmol H^+ /15 min, danach folgt ein langsamer Sekretionsanstieg auf 5,9 mmol H^+ /15 min nach 45 min. Der Säureausstoß in den letzten 1,5 Stunden bleibt auf annähernd der gleichen Säureproduktionsrate von 5,3 mmol H^+ /15 min ($t = 180$ min) bis zum Versuchsende ($t = 270$ min) mit 5,4 mmol H^+ /15 min.

Nach 1000 mg Methylcatechin am Versuchstag zum Zeitpunkt $t = 0$ min werden vom Probanden H. W. 6,2 mmol H^+ /15 min sezerniert; langsamer Abfall der Sekretion auf 4,1 mmol H^+ /15 min nach 30 min. Durch einen Titrationsfehler mit Übertitrierung zum Zeitpunkt 150 min, fällt die Säuresekretion auf 0,0 mmol Säure 15 min später, um nach drei 15 min-Fractionen 5,6 mmol H^+ /15 min zu sezernieren. Der Mittelwert der Säurefraktionen von 150 bis 195 min beträgt 3,2 mmol H^+ /15 min, somit fallen die Einzelfractionen nicht deutlich unter das Sekretionsniveau des restlichen Versuchsablaufs.

Nach dreitägiger Anwendung des Methylcatechins (2x250 mg/die plus 250 mg akut am Versuchstag) werden relativ konstante Sekretionsraten erhalten. Zu Versuchsbeginn sind es 5,5 mmol H^+ /15 min; ganz langsamer Anstieg der Säuresekretion auf 6,1 mmol H^+ /15 min zum Zeitpunkt 225 min, zu Versuchsende werden noch 5,2 mmol H^+ /15 min sezerniert. Bis

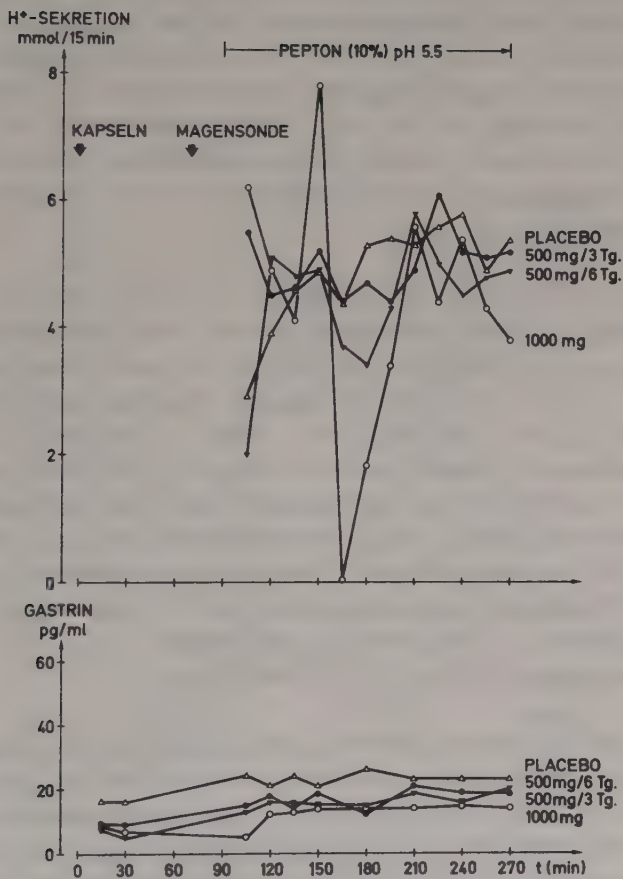


Abbildung 6:

Einzelarstellung der Säuresekretion (oben) und des Serumgastrinverhaltens (unten) des Probanden H.W. nach der zum Zeitpunkt 0 min erfolgten oralen Einnahme von Placebo (Δ — Δ), 1000 mg Methylcatechin akut ($\circ$ — $\circ$) und drei- ($\bullet$ — $\bullet$) und sechs-tägiger ($\blacktriangledown$ — $\blacktriangledown$) Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut.

auf die initiale Phase ($t = 105$ min: $2,0 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$) der Säuresekretion kommt es nach sechstägiger Anwendung ($2 \times 250 \text{ mg/die}$ plus 250 mg akut am Versuchstag) zu keinem großen Unterschied im Sekretionsverlauf zur nur dreitägigen Verabreichung von Methylcatechin. In der mittleren Versuchsphase werden zum Zeitpunkt $t = 180$ min $3,4 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ sezerniert, nach langsamen Anstieg sind es zum Versuchsende $4,9 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$. Somit zeigt sich im getesteten Dosisbereich keine Supprimierung der peptonstimulierten Säuresekretion durch Methylcatechin (Abbildung 6) des Probanden H. W.

Die Sekretionsverläufe des Probanden B. H. sind variabler (Abbildung 7). Unter Placeboanwendung steigt die Säurerate von initial $2,3$ auf $3,0 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ nach einer halben Stunde. Im weiteren Versuchsablauf werden wellenförmig zwischen $4,6$ ($t = 150$ min) und $1,7 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ ($t = 225$ min) sezerniert. Gegen Versuchsende ($t = 270$ min) werden noch $3,8 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ sezerniert. Bei 1000 mg -Anwendung am Versuchstag steigt die Säureproduktion von $1,3$ auf $7,1 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ nach 60 min. Von diesem Höchstwert fallen die Sekretionsraten kontinuierlich auf $2,1 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ zum Zeitpunkt $t = 225$ min ab und steigen erneut bis zum Versuchsende auf $5,9 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ an.

Nach dreitägiger Methylcatechin-Gabe ($2 \times 250 \text{ mg/die}$ plus 250 mg akut am Versuchstag) werden zu Peptonstimulationsbeginn $2,4 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ sezerniert. Die Säuresekretionsrate steigt kontinuierlich auf einen Wert von $6,6 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ zum Zeitpunkt $t = 180$ min an. Nach geringem Sekretionsrückgang und erneutem langsamen Anstieg auf $6,2 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ zur Zeit $t = 240$ min fällt die Säureproduktion auf $5,2 \text{ mmol H}^+/15 \text{ min}$ zum Versuchsende. Insgesamt zeigt sich bei dem Probanden B. H. eine eher stimulierende Wirkung von Methylcatechin auf die peptonstimulierte Magensäuresekretion (Abbildung 7).

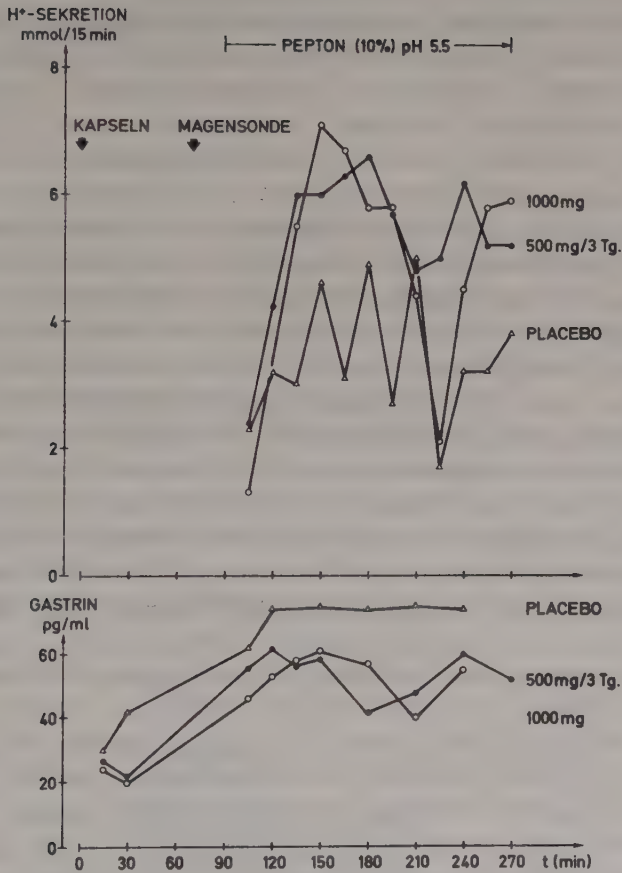


Abbildung 7: Einzeldarstellung der Säuresekretion (oben) und des Serumgastrinverhaltens (unten) des Probanden B.H. nach der zum Zeitpunkt 0 min erfolgten oralen Einnahme von Placebo (Δ — Δ), 1000 mg Methylcatechin akut ($\circ$ — $\circ$) und dreitägiger ($\bullet$ — $\bullet$) Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut.

8.1.2 Gastrinverhalten

Die Nüchtern gastrinwerte des Probanden H. W. zu den Zeitpunkten $t = 15$ und $t = 30$ min sind bei dem Placeboversuch mit 16 pg/ml konstant (Abbildung 6). Die unter Methylcatechin laufenden Versuche mit Peptonstimulation zeigen ein initial ebenso konstantes Gastrinverhalten, insgesamt jedoch geringfügig niedriger; es werden 9 und 5 pg/ml gemessen. Die ersten nach der Peptonstimulation gemessenen Werte zeigten einen diskreten Anstieg des Serumgastrins auf Werte 12 und 24 pg/ml zum Zeitpunkt $t = 105$ min. Nur nach der 1000 mg-Anwendung wird ein mit 5 pg/ml niedriger Wert gemessen. Nach diskretem Anstieg des Serumgastrins auf 26 pg/ml zur Zeit $t = 150$ min bleibt der Gastrinverlauf mit 23 pg/ml bis zum Versuchsende nahezu konstant unter Placebobebedingungen. Alle unter Medikation laufenden Peptonstimulationen zeigen nach dem Zeitpunkt $t = 105$ min einen jeweils diskreten Gastrinwertanstieg auf Werte zwischen 12 und 18 pg/ml zur Zeit $t = 120$ min und verlaufen bis zum Versuchsende fast geradlinig und parallel. Zum Versuchsende werden Gastrinkonzentrationen zwischen 14 pg/ml nach 1000 mg und 20 pg/ml nach sechstägiger Methylcatechin-Gabe gemessen.

Die Gastrinwerte des Probanden B. H. liegen auf deutlich höherem Niveau und zeigen einen stärkeren Anstieg nach Peptonstimulation (Abbildung 7). 30 pg/ml werden zum Zeitpunkt $t = 15$ min, 42 pg/ml zum Zeitpunkt $t = 30$ min unter Placebo gemessen. Nach der Peptonstimulation kommt es zu einem deutlichen Serumgastrinanstieg auf 63 pg/ml 15 min nach Instillation. Zum Zeitpunkt $t = 120$ min steigt die Gastrinkonzentration noch auf 74 pg/ml und verbleibt auf diesem Niveau bis zum Versuchsende. Unter Medikation mit Methylcatechin zeigen sich fast parallele Serumgastrinkonzentrationen. Zu Versuchsbeginn kommt es zu einem geringen Konzentrationsrückgang in den ersten 15 min von 24 bzw. 27 pg/ml auf 20 bzw. 22 pg/ml. Nach Peptonstimulation kommt es bei beiden zu einem Anstieg in der Gastrinkonzentration auf 46 pg/ml bei dreitägiger Einnahme von Methyl-

catechin und auf 56 pg/ml bei 1000 mg-Gabe. Auf diesem Serumkonzentrationsniveau zwischen 40 und 60 pg/ml verbleiben beide Sekretionsverläufe bis zum Versuchsende. Somit zeigt sich ein schwach hemmender Einfluß von Methylcatechin auf die peptonstimulierte Gastrinfreisetzung bei beiden Probanden.

8.1.3 Gesamtsäure

Bei Betrachtung der Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden (Tabelle 4) zeigt sich beim Probanden H. W. unter Placebo mit 58,5 mmol H^+ /3 Stunden ein relativ hohes Sekretionsniveau. Durch die Gabe von 1000 mg Methylcatechin verringert sich die Sekretion auf 51,7 mmol H^+ /3 Stunden. Werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen 2x250 mg und 250 mg zu Versuchsbeginn gegeben, so erhöht sich die Gesamtsäure in drei Stunden auf 59,7 mmol H^+ /3 Stunden. Wird diese Dosierung an sechs aufeinanderfolgenden Tagen und 250 mg zu Stimulationsbeginn gegeben, so sezerniert der Proband H. W. noch 53,1 mmol H^+ /3 Stunden. Der Proband B. H. sezerniert in den drei Stunden Peptonstimulation unter Placebogabe 41,7 mmol Säure. Nach 1000 mg Akutgabe am Versuchstage werden von ihm 59,0 mmol H^+ /3 Stunden sezerniert.

Tabelle 4: Peptonstimulierte Säuresekretion/3 Std. der Probanden H.W. und B.H. nach Einnahme von Placebo und von verschiedenen Dosen von Methylcatechin per os.

Proband	Placebo	1000 mg	500 mg f. 3 Tage	500 mg f. 3 Tage
		akut	+ 250 mg akut	+ 250 mg akut

H.W.	58,5	51,7	59,7	53,1
B.H.	41,7	59,0	64,0	-

Nach dreitägiger Methylcatechingabe (nach obigem Dosierungsschema) wird mit 64,0 mmol H^+ /3 Stunden eine noch höhere Sekretionsrate erreicht. Bei beiden Probanden läßt sich somit keine säuresupprimierende Wirkung des Methylcatechins nachweisen. Beim Probanden B. H. zeigt sich ein eher säurestimulierender Effekt.

8.1.4 Methylcatechin-Konzentration im Plasma

Das Plasmakonzentrationsverhalten von Methylcatechin zeigen die Abbildungen 8 und 9.

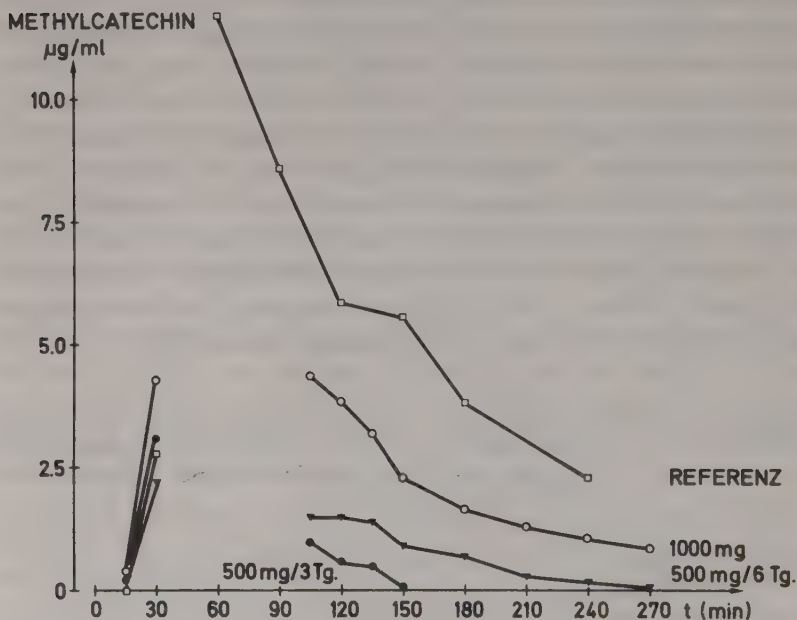


Abbildung 8: Einzelwertedarstellung der Methylcatechin-Plasmakonzentration des Probanden H.W. unter 1000 mg Methylcatechin akut (o — o) und drei- (• — •) und sechstägiger (▼ — ▼) Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut (□ — □ Referenz des Labors der Fa. Zyma, Nyon, Schweiz).

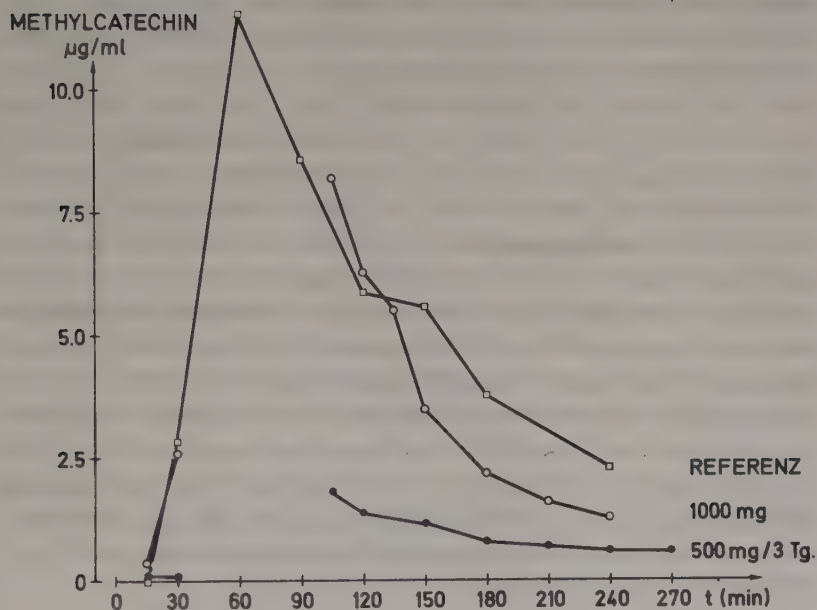


Abbildung 9: Einzelwertedarstellung der Methylcatechin-Plasmakonzentration des Probanden B.H. unter 1000 mg Methylcatechin akut (o — o) und dreitägiger (● — ●) Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut (□ — □ Referenz des Labors der Fa. Zyma, Nyon, Schweiz).

Nach 1000 mg Akutgabe werden bei dem Probanden H. W. nach 30 min 4,3 µg/ml, nach dreitägiger Anwendung 3,1 µg/ml, nach sechstägiger Gabe 2,2 µg/ml Methylcatechin im Plasma bestimmt. Der absteigende Kurvenverlauf der 1000 mg Akutgabe zeigt nach 105 min 4,4 µg/ml, bis zum Zeitpunkt 150 min fällt die Methylcatechinkonzentration rasch auf 2,3 µg/ml ab, bis zum Versuchsende dann langsam auf 0,9 µg/ml. Nach sechstägiger Methylcatechin-Gabe werden zur Zeit 105 min auf dem absteigenden Kurvenverlauf nur noch 1,5 µg/ml gemessen, bis zum Versuchsende reduziert sich die Konzen-

tration auf 0,1 µg/ml. Zur Zeit 105 min werden nach dreitägiger Methylcatechin-Verabreichung 1,0 µg/ml bestimmt; zur Zeit 180 min ist bereits die Nachweisgrenze bis zum Versuchsende mit 0,0 µg/ml erreicht.

Der Proband B. H. zeigt im 1000 mg-Akutversuch in den ersten 30 min nach Medikation einen deutlichen Konzentrationsanstieg von 0,4 auf 2,6 µg/ml (Abbildung 9). Die zur Zeit 105 min gemessene Wirkstoffmenge erreicht mit 8,2 µg/ml einen Wert, der im Kurvenverlauf nahe dem Maximalwert liegen muß. Es kommt zu einem steilen, parabolkurvenartigen Konzentrationsabfall zum Versuchsende hin; zur Zeit 240 min werden noch 1,3 µg/ml Methylcatechin gemessen. Nach dreitägiger Medikation mit Methylcatechin zeigt sich nach Versuchsbeginn eine gleichbleibend sehr geringe Konzentration von 0,1 µg/ml. Zur Zeit 105 min werden erst 1,8 µg/ml Methylcatechin im Plasma gemessen. Unter fast gleichbleibenden, sehr langsamen Konzentrationsabfall werden zur Zeit 270 min 0,9 µg/ml bestimmt.

Die Konzentrationsverläufe von Methylcatechin der beiden Probanden sind vergleichbar mit der Referenzkurve für die akute Einnahme von 1000 mg Methylcatechin p. o. aus dem Meßlabor. Ein Nachteil in unseren Meßreihen ist das Fehlen von Meßwerten zwischen $t = 30$ und $t = 45$ min; der Zeitraum, in dem die maximale Methylcatechin-Plasmakonzentration zu messen wäre. Insgesamt werden bei beiden Probanden nach Akutapplikation von 1000 mg Methylcatechin per os vergleichbare Serumkonzentrationen gemessen. Sie liegen im Bereich der vom Hersteller angegebenen Referenzwerte.

Die Probanden H. W. und B. H. zeigen eine gleich gute Resorption, da die initialen Kurvenanstiege vergleichbar sind. Während B. H. einen etwa gleichartigen Konzentrationsabfall wie in der Referenzkurve zwischen $t = 105$ und $t = 180$ min aufweist (nach 1000 mg Akutgabe von Methylcatechin), liegen die Konzentrationen bei H. W. niedriger.

Bei mehrtägiger Vorbehandlung mit 500 mg/die und Applikation von 250 mg zum Zeitpunkt $t = 0$ min lassen sich deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen bestimmen. Somit liegt kein Hinweis auf eine Kumulation der Substanz, sondern eher eine wahrscheinliche Abnahme der Resorption nach mehrtägiger Verabreichung vor.

8.1.5 Eiweißkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch

Während der gesamten Testzeit werden zu definierten Zeitpunkten Proben zur Bestimmung der Eiweißkonzentration aus dem zirkulierenden Pepton-Magensaft-Gemisch entnommen (Tabellen 5 und 6). Der Eiweißkonzentrationsverlauf nach

Tabelle 5: Einzelwerte der Eiweißkonzentrationen (g/dl) im Pepton-Magensaft-Gemisch des Probanden H.W. unter Placebo, 1000 mg Methylcatechin akut bzw. drei- und sechstägiger Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut.

	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	280'
Placebo	5,2	4,3	4,0	3,1	3,1	2,7	2,5	2,3
1000 mg akut	4,5	3,9	2,5	2,4	2,4	2,4	1,6	1,5
500 mg/3d. +250mg akut	4,6	3,9	3,4	3,4	3,0	2,5	2,1	1,8
500 mg/3d. +250mg akut	4,3	3,9	3,4	3,4	3,0	2,9	2,2	2,1

Tabelle 6: Einzelwerte der Eiweißkonzentrationen (g/dl) im Pepton-MagensaftGemisch des Probanden B.H. unter Placebo, 1000 mg Methylcatechin akut bzw. dreitägiger Vorbehandlung mit 2 x 250 mg/die Methylcatechin plus 250 mg akut.

	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	280'
Placebo	4,8	4,1	3,7	3,2	3,1	3,0	3,0	2,5
1000 mg akut	4,7	3,9	3,9	3,0	2,9	2,4	2,2	2,0
500 mg/3d. +250mg akut	4,5	4,4	4,0	3,3	2,8	2,3	2,3	2,2

Placebogabe fällt bei dem Probanden H. W. stufenförmig und relativ rasch. Zu Beginn werden 5,2, nach zwei Stunden Peptonstimulation werden 3,1 g/dl und am Versuchsende 2,3 g/dl gemessen. Nach 1000 mg Methylcatechin-Akutgabe reduziert sich der Eiweißgehalt der Stimulationslösung von anfänglich 4,5 g/dl nach 1 Stunde auf 2,5 g/dl und bleibt mit 2,4 g/dl bis zur Zeit 4.00 Stunden konstant. Zu Versuchsende fällt die Konzentration noch mit 1,5 g/dl auf einen relativ geringen Konzentrationswert. Die Kurvenverläufe nach drei- und sechstägiger Verabreichung von Methylcatechin zeigen einen nahezu identischen Konzentrationsverlauf. Initial werden 4,6 bzw. 4,3 g/dl gemessen. Bis zum Zeitpunkt 3.00 Stunden weisen beide Versuchabläufe eine gleiche Konzentration der Stimulationslösung auf (3,0 g/dl). Zu Versuchsende werden nach dreitägiger Methylcatechin-Gabe 1,8 g/dl, nach sechstägiger 2,1 g/dl Eiweiß im Pepton-Magensaft-Gemisch gemessen.

Die Konzentrationsverläufe der Eiweißbestimmung liegen bei dem Probanden B. H. während seiner drei unter Medikation durchgeführten Versuche dicht beieinander. Ausgehend von 4,8 g/dl Eiweiß in der Peptonlösung kommt es während des gesamten Versuchsablaufs zu einem kontinuierlichen Konzentrationsverlust. Dieser ist während der letzten zwei

Stunden des Versuchs sehr gering; 2,5 g/dl werden noch zur Zeit 4.40 Stunden gemessen. Unter der 1000 mg-Akutgabe kommt es in der ersten Stunde nach Stimulationsbeginn zu einem deutlichen Konzentrationsabfall, von 4,7 fällt der Eiweißgehalt auf 2,9 g/dl. Nach geringem Anstieg auf 3,1 g/dl zur Zeit 2.30 Stunden fällt die Eiweißkonzentration in dem Magensaft-Pepton-Gemisch langsam auf 2,0 g/dl zu Versuchsende. Eine anfangs sehr langsame Konzentrationsabnahme weist der Proband B. H. nach dreitägiger Methylcatechin-Vorbehandlung auf. Von initial 4,5 g/dl fällt die Eiweißbestimmung auf 2,3 g/dl zur Zeit 4.00 Stunden; bis zu Versuchsende bleibt sie mit 2,2 g/dl nahezu konstant. Insgesamt sind die Verdünnungseffekte bei den Placebo- und Substanzversuchen gleich, d. h. eine Wirkung von Methylcatechin auf die Volumensekretion des Magens kann am Eiweißverhalten in dem Pepton-Magensaft-Gemisch nicht abgelesen werden (siehe Tabellen 2 und 3).

8.2 Ranitidin plus Pirenzepin bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom

8.2.1 Säuresekretion

Bei zwei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom lassen sich bei Placeboanwendung hohe Säuresekreptionswerte unter Peptonstimulation dokumentieren (Abbildung 10).

Die initiale Säuresekretion der Patientin Z. R. nach Stimulationsbeginn ist mit 16,6 mmol H^+ /15 min abnorm hoch. Innerhalb der nächsten 30 min pegelt sich die 15minütige Säuresekretion auf ein noch deutlich überhöhtes Stimulationsniveau ein. Zum Zeitpunkt 2.15 Stunden werden noch 9,7 mmol H^+ /15 min sekretiert. Auf diesem Niveau von ca. 10 mmol H^+ /15 min verbleibt die Säuresekretion bis zum Zeitpunkt 4.00 Stunden; bis zum Versuchsende (T = 4.30 Stunden) fällt die Sekretionsrate deutlich bis auf 5,9 mmol H^+ /15 min ab.

Der Patient S. A. zeigt ein paralleles Säuresekretionsverhalten im dreistündigen Versuchsablauf mit initial geringerer, aber noch deutlich überhöhter Säureproduktion. Fünfzehn Minuten nach Stimulationsbeginn werden von ihm 10,6 mmol H^+ /15 min produziert, nach weiteren 15 min noch 7,0 mmol H^+ /15 min. Im weiteren Sekretionsablauf werden vom Patienten S. A. im graphisch leicht wellenförmigen Verlauf ca. 9,0 mmol Säure pro Viertelstunde sezerniert. Zum Zeitpunkt 4.15 Stunden werden kurz vor Versuchsende "nur" 7,1 mmol H^+ /15 min sekretiert; zum Zeitpunkt 4.30 Stunden wird jedoch mit 8,5 mmol H^+ /15 min das ursprüngliche Sekretionsniveau erreicht.

Der dritte Patient, H. G. zeigt bei Zustand nach selektiv-proximaler Vagotomie (1979) und Zustand nach Billroth-II-Resektion (1980) eine deutliche niedrigere Säuresekretion. Nach initial mit 0,7 und 1,0 mmol H^+ /15 min niedrigen Stimulationswerten in der ersten halben Stunde wird zum Zeitpunkt 2.15 Stunden mit 3.0 mmol H^+ /15 min für die folgenden 75 min (bis zum Zeitpunkt $t = 3.30$ Stunden) ein relativ stabiles Sekretionsniveau mit 15-min-Fraktionen zwischen 3 und 4 mmol H^+ /15 min erreicht. Zum Zeitpunkt 3.45 Stunden werden vom Patienten H. G. nur noch 1,5 mmol H^+ /15 min produziert, um bis zum Versuchsende mit 4,5 mmol H^+ /15 min die höchste 15-min-Fraktion zu sezernieren. Vom Verlauf und der Sekretionsmenge zeigt der Patient H. G. kein pathologisches Muster.

Werden die Patienten nun mit 300 mg Ranitidin (2 Kps. Zantic®) und 50 mg Pirenzepin (2 Tbl. Gastrozepin®) prämediziert, so reduzieren sich die Säureproduktionen bei allen Patienten über den gesamten Stimulationszeitraum von drei Stunden auf Null. Sowohl bei dem Patienten H. G. mit normaler wie auch bei den Patienten Z. R. und S. A. mit sehr hoher Säureproduktion unter Placebo ist unter der Kombination von Ranitidin plus Pirenzepin keine Säure mehr stimulierbar (Abb. 10).

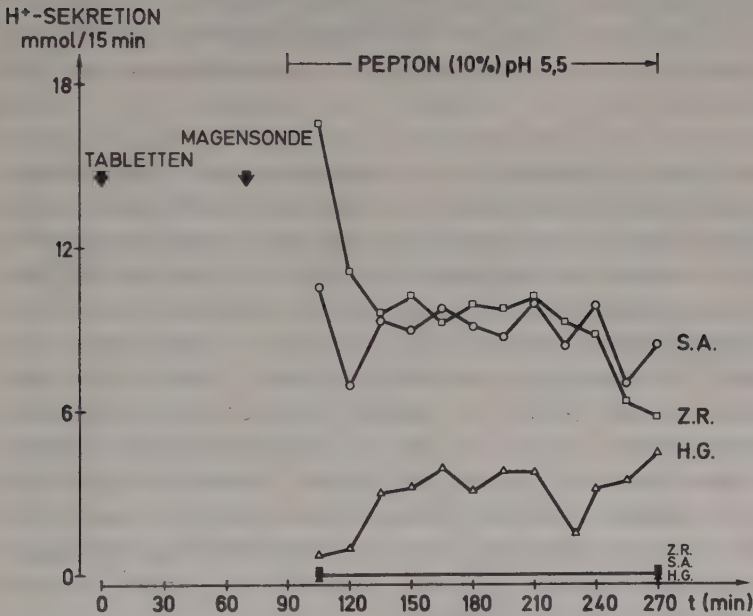


Abbildung 10: Einzelwerte der Säuresekretion (mmol H⁺/15 min) von drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom (H.G. Δ — Δ , S.A. $\circ$ — $\circ$, Z.R. $\square$ — $\square$) nach der zum Zeitpunkt 90 min erfolgten Einnahme von Placebo (offene Symbole) bzw. von 300 mg Ranitidin plus 50 mg Pirenzepin (geschlossene Symbole).

8.2.2 Gastrinverhalten

Alle drei Patienten haben eine über der oberen Norm von 50 pg/ml liegende Serumgastrinkonzentration (Tabelle 7); die Werte der Patientin Z. R. sind mit Nüchternkonzentrationen von 7995 und 7421 pg/ml besonders hoch. Bei allen drei Patienten ist durch intragastrale Instillation von Pepton keine Stimulation der Gastrinfreisetzung nachweisbar, wie dies bei Patienten mit autonomer Gastrinproduktion zu

erwarten ist. Die in Tabelle 4 ablesbaren und unten beschriebenen Schwankungen der Werte während eines Versuchsablaufs und beim Vergleich der Werte von Tag zu Tag sind nicht durch die Medikation beeinflusst, sondern beruhen auf den individuell unterschiedlichen Freisetzen aus dem Gastrinom.

Die bei dem Patienten H. G. gemessenen Gastrinkonzentrationsverläufe zeigen unter Placebo und Medikation einen deutlichen Verlaufsunterschied. Vor der Placebo-Peptonstimulation werden zum Zeitpunkt 0.15 und 0.30 Stunden 174 und 164 pg/ml gemessen. Nach Stimulationsbeginn fällt die Gastrinkonzentration auf 158 pg/ml zum Zeitpunkt 1.15 Stunden. Ein geringer Anstieg wird erst im weiteren Versuchsablauf zur Zeit 3.00 Stunden mit 188 pg/ml gemessen; zum Versuchsende fällt sie auf 150 pg/ml ab. Unter Medikation kommt es von anfänglich höheren Konzentrationen (216 und 204 pg/ml) nach der Peptonstimulation zu einem deutlichen Gastrinanstieg auf eine Konzentration von 292 pg/ml zur Zeit 1.30 Stunden. Bis zum Versuchsende werden zur Zeit 3.00 Stunden 244 pg/ml gemessen.

Die Gastrinverläufe liegen bei dem Patienten S. A. enger beieinander. Unter Placebo bleibt die Gastrinkonzentration zwischen 141 und 180 pg/ml nahezu konstant. Ein geringerer Anstieg zeigt sich erst zur Zeit 2.00 Stunden auf 180 pg/ml, welcher aber nicht mehr als eindeutig poststimulatorische Gastrinkonzentrationserhöhung zu werten ist. Dagegen steht der stimulationsbezogene Gastrinanstieg auf 210 pg/ml zur Zeit 1.45 Stunden unter Medikation von Ranitidin plus Pirenzepin. Bis zum Versuchsende verbleibt die Gastrinkonzentration zwischen 189 und 183 pg/ml.

Tabelle 7: Serumgastrinkonzentrationen (pg/ml) der drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom während der Sekretionsteste mit Placebo oder 300 mg Ranitidin (Ran) plus 50 mg Pirenzepin (Pir)

Zeit (min)	H.G.		S.A.		Z.R.	
	Placebo	Ran/Pir	Placebo	Ran/Pir	Placebo	Ran/Pir
15	174	216	150	126	7995	3485
30	164	204	153	129	7421	2747
105	258	234	141	210	5002	2952
120	174	292	180	189	6314	4100
135	168	278	150	183	7708	3731
150	160	244	165	183	7175	3207
180	158	246	150	186	7011	3839
210	188	244	162	--	6847	3043
240	190	--	168	--	5002	3971
270	150	--	144	--	4633	4428

Wesentlich höhere Gastrinwerte weist die Patientin Z. R. auf. Unter Placebo fällt die initiale Gastrinkonzentration von fast 8000 pg/ml auf 5000 pg/ml zur Zeit 1.45 Stunden. Eine halbe Stunde später werden wieder fast 7500 pg/ml bestimmt. Nach anfänglich langsamen, in der Versuchsendphase raschem Konzentrationsrückgang werden zu Versuchsende noch 4633 pg/ml Gastrin gemessen. Unter Medikation fällt die Gastrinkonzentration von fast 3500 pg/ml auf fast 2750 pg/ml in der ersten Viertelstunde. Erst eine halbe Stunde nach der Peptonstimulation werden zum Zeitpunkt 2.00 Stunden 4100 pg/ml bestimmt. In wellenförmigem Konzentrationsverlauf werden dann zur Zeit 3.30 Stunden 3839 pg/ml Gastrin gemessen, zum Versuchsende steigt die Gastrinkonzentration noch auf 4428 pg/ml an.

8.2.3 Gesamtsäureverhalten

Die beim magenreserzierten Patienten H. G. normale und bei den Patienten S. A. und Z. R. extrem hohe Säuresekretion unter Placeboanwendung läßt sich in jedem Fall durch die Kombinations-Anwendung von 300 mg Ranitidin plus 50 mg Pirenzepin total hemmen. Die Gesamtsäureproduktion von 35,3 mmol H^+ /3 Stunden beim Patienten H. G., wie selbst die sehr hohen Sekretionswerte von 107,7 mmol H^+ /3 Stunden (S. A.) und 118,7 mmol H^+ /3 Stunden (Z. R.) lassen sich durch die verwendete Kombination auf Null mmol H^+ /3 Stunden reduzieren (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Gesamtsäuresekretion (mmol H^+ /3 h) der drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom nach oraler Gabe von Placebo bzw. 300 mg Ranitidin (Ran) plus 50 mg Pirenzepin (Pir)

Patient	Placebo	Ran + Pir
H.G.	35,3	0,0
S.A.	107,7	0,0
Z.R.	118,7	0,0

8.2.4 Subjektive Nebenwirkungen

Von keinem der drei Patienten werden während und nach dem Placebo-wie auch nach dem Medikations-Versuch Nebenwirkungen geäußert. Auch Unverträglichkeiten wie weicher Stuhl oder Flatulenz, die häufig nach der Peptonstimulation festzustellen sind, werden nicht angegeben.

8.2.5 Proteinkonzentration und Peptonvolumina

8.2.5.1 Eiweißkonzentration der Peptonlösung

Während der gesamten Testdauer werden halbstündig der Magensaft-Peptonlösung Proben zur Eiweißkonzentrationsbestimmung entnommen. Die Abbildung 11 zeigt die Konzentrationsverläufe von den drei Patienten unter Placebo- und unter Medikationsanwendung. Im wesentlichen fällt auf, daß die Proteinkonzentrationen während der Placeboversuche bei den drei Patienten steiler abfallen als unter der kombinierten Anwendung von Ranitidin plus Pirenzepin - entsprechend der gehemmten Volumensekretion unter Medikation.

Bei dem Patienten H. G. werden unter Placebo initial 4,8 g/dl Eiweiß bestimmt. Nach der ersten Säurestimulationszeit von 30 min wird mit 3,4 g/dl eine deutlich geringere Konzentration gemessen. Nach einer weiteren Stunde wird ein Konzentrationsniveau von ca. 2,0 g/dl erreicht und bis zum Versuchsende annähernd konstant gehalten ($t = 280$ min; Eiweißkonzentration 1,8 g/dl). Unter Medikation von Ranitidin plus Pirenzepin kommt es ebenso zu anfänglich steilem Konzentrationsabfall ($t = 90$ min; 4,7 g/dl), um sich nach einer Stunde Stimulationszeit auf eine Konzentration von 2,8 g/dl auf 2,4 g/dl zum Versuchsende hin langsam zu senken (bis zum Zeitpunkt $t = 240$ min ist gemessen worden).

Der Konzentrationsverlauf des Patienten S. A. zeigt unter Placebo bis eineinhalb Stunden nach Peptoninstillation eine konstant fallende Tendenz; $t = 180$ min: 2,2 g/dl. Bis zum Versuchsende wird noch ein Eiweißgehalt von 1,6 g/dl gemessen. Unter Medikation zeigt der Eiweißkonzentrationsverlauf einen deutlich flacheren, fast geradlinigen, Verlauf. Die Konzentration fällt von initial 4,9 g/dl nur langsam auf 3,6 g/dl zum Zeitpunkt $t = 210$ min.

Unter Placebo kommt es bei dem Patienten Z. R. zu einem raschen Konzentrationsverlust von anfänglich 4,5 g/dl auf 1,6 g/dl nach eineinhalb Stunden. Über der Restzeit des

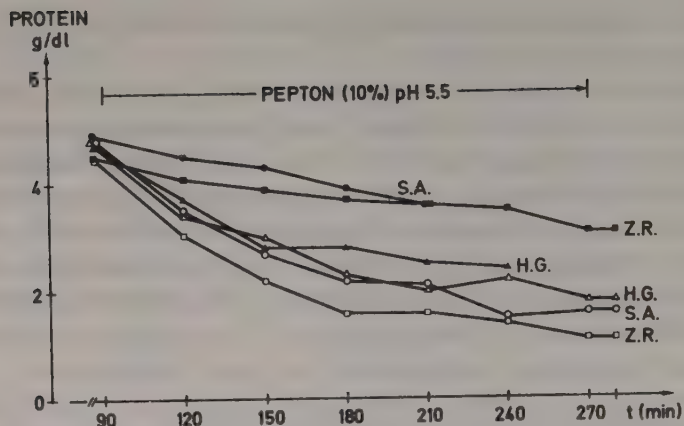


Abbildung 11: Einzelwertdarstellung der Eiweißkonzentrationen im Pepton-Magensaft-Gemisch bei drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom (H.G. Δ , S.A. $\circ$, Z.R. $\square$) unter Placebo bzw. 300 mg Ranitidin (offene Symbole) plus 50 mg Pirenzepin (geschlossene Symbole).

Versuchs nimmt der Eiweißgehalt nur noch langsam ab, zum Zeitpunkt des Versuchsendes werden noch 1,1 g/dl gemessen. Der Medikationsversuch der Patientin Z. R. zeigt graphisch (siehe Abbildung 11) einen sehr flachen Konzentrationsverlust an Eiweiß. Unter fast konstantem Konzentrationsverlust werden zum Versuchsende noch 3,1 g/dl Eiweiß gemessen und damit unter den sechs Versuchen den deutlich höchsten Wert.

8.2.5.2 Zugegebene Peptonvolumina

Die zugegebenen Peptonvolumina errechnen sich aus der Summe der zu Versuchsbeginn instillierten 300 ml in den Probandenmagen zuzüglich der 400 ml im Titriergefäß zuzüglich der Volumina, die zum Volumenausgleich nachgegeben werden müssen, um den Peptonverlust während des Versuchs auszugleichen.

chen. Unter Placebogabe wird bei allen drei Patienten das gleiche Peptonvolumen von 850 ml in den drei Stunden instilliert. Unter Medikation werden bei dem Patienten H. G. 750 ml, beim Patienten S. A. 700 ml und bei der Patientin Z. R. 900 ml Volumen insgesamt benötigt.

8.3 Mexiprostil-Studie

8.3.1 Säuresekretion

Die graphische Darstellung der Medianwerte der peptonstimulierten Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung unter den drei verwendeten Dosierungen (Placebo, 400 µg und 800 µg) bei drei Probanden zeigt die Abbildung 12. Die Einzelwerte der Säuresekretion sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Bei der Placeboanwendung werden 30 min nach Stimulationsbeginn 5,8 mm H^+ /15 min nach steilem Sekretionsanstieg gemessen. Zum Zeitpunkt 120 min werden nach etwas flacherem Anstieg der peptonstimulierten Säuresekretion der Maximalwert von 7,4 mm H^+ /15 erreicht. In graphisch flach-wellenförmigem Verlauf werden bei Versuchsende zum Zeitpunkt 280 min noch 6,3 mm H^+ /15 min sezerniert; die Scheitelpunkte liegen bei 150 min mit 5,8 mm H^+ /15 min und bei 195 min mit 6,6 mm H^+ /15 min (Medianwerte).

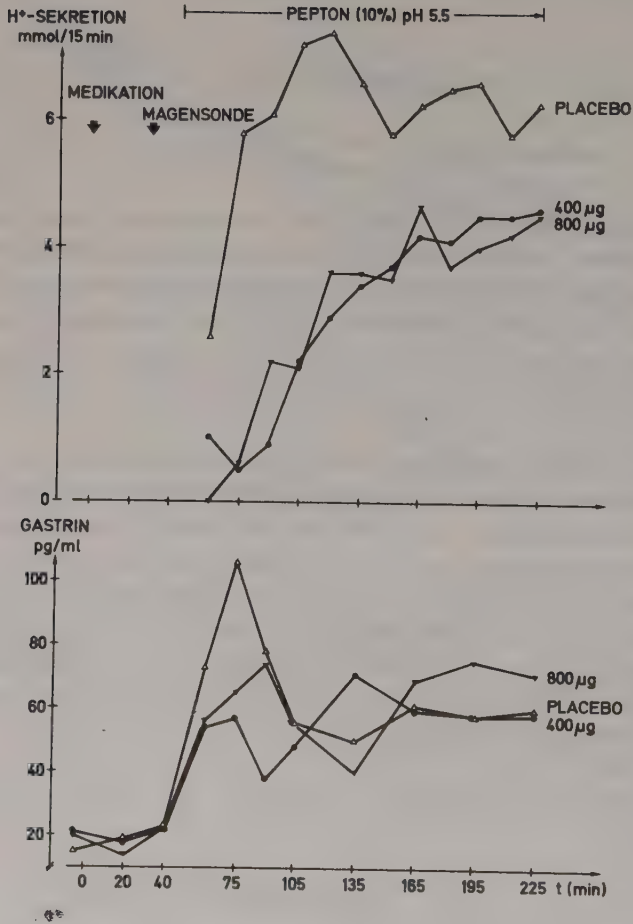


Abbildung 12: Medianwertdarstellung der peptonstimulierten Säuresekretion (oben) und des Serumgastrinverhaltens (unten) von drei Probanden nach der zum Zeitpunkt 0 min erfolgten Einnahme von Placebo, 400 µg bzw. 800 µg Mexiprostil.

Tabelle 9: Einzelwertdarstellung der Säuresekretion ($\text{mmolH}^+/\text{15 min}$) von drei Probanden nach der zum Zeitpunkt 0 Minuten erfolgten Einnahme von Placebo, 400 μg bzw. 800 μg Mexiprostil

Zeiten	Placebo			400 μg			800 μg		
	K.U.	M.W.	B.H.	K.Z.	M.W.	B.H.	K.U.	M.W.	B.H.
60'	1,28	4,08	2,60	2,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
75'	3,77	8,15	5,77	0,50	3,60	0,44	0,59	1,45	0,00
90'	4,52	9,30	6,05	1,80	5,88	0,94	2,21	3,17	1,96
105'	5,40	8,66	7,21	2,16	5,50	1,24	2,09	3,85	0,94
120'	6,07	7,82	7,42	2,26	6,47	2,91	3,22	3,64	4,55
135'	5,67	6,59	6,69	3,35	5,89	3,29	3,59	3,19	4,85
150'	5,76	6,93	5,43	3,45	7,55	3,71	2,79	3,51	4,10
165'	5,51	6,27	5,97	3,72	6,87	4,23	3,92	4,76	4,40
180'	6,05	7,70	6,45	3,36	7,00	4,08	3,73	6,05	3,16
195'	6,23	7,76	6,62	4,48	6,00	3,72	4,04	5,36	3,44
210'	5,83	7,94	4,88	4,40	7,24	4,45	3,77	5,73	4,19
225'	6,32	7,00	5,89	3,22	5,62	4,59	4,45	5,05	4,51

Nach Applikation von 400 μg und 800 μg Mexiprostil wird ein deutlich niedrigeres Säuresekretionsniveau erreicht, wobei die Kurvenverläufe beider Dosierungen auffallend parallel verlaufen. Bei der 400 μg -Dosierung werden nach 15 min 1,0 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ sezerniert. Nach geringem Sekretionsrückgang über die nächsten 30 min bis auf 0,5 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ und 0,9 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ werden in den weiteren Meßintervallen fast parabelartig kontinuierlich steigende Werte bis zu 4,6 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ zum Versuchsende gemessen.

Die Gabe von 800 μg Mexiprostil beeinflusst die initiale Säuresekretion noch etwas deutlicher als die von 400 μg . Erst 30 min nach Stimulation werden 0,6 mmol $\text{H}^+/\text{15 min}$ sezerniert. In langsam stufenförmig-steigenden Sekretionsmengen werden zum Zeitpunkt 165 min 4,4 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ Säure sezerniert. Nach geringem Abfall auf 3,7 mm $\text{H}^+/\text{15 min}$ nach

weiteren 15 min ($t = 180$ min) steigt die Säuresekretionsrate auf $4,5 \text{ mm H}^+ / 15 \text{ min}$ zum Versuchsende ($t = 280$ min) kontinuierlich an.

Bei den drei Probanden wird die peptonstimulierte Säuresekretion durch 400 und 800 μg dosisunabhängig gehemmt; die Wirkung scheint aber während der Untersuchungsdauer nachzulassen.

8.3.2 Gastrinverhalten

Bis zum Stimulationsbeginn zum Zeitpunkt 45 min bleiben bei allen Dosierungen (Placebo, 400 μg , 800 μg Mexiprostil) die Nüchtergastrinwerte auf vergleichbarem Niveau von ca. 20 pg/ml Serum (Abbildung 12).

Nach der Peptonstimulation kommt es unter Placebogabe zu einem raschen und steilen Anstieg der Gastrinkonzentration im Serum. Zum Zeitpunkt 75 min werden $\bar{x} = 106$ pg/ml gemessen. Nach weiteren 30 min ($t = 105$ min) werden nur noch 56 pg/ml Gastrin ermittelt; bis zum Versuchsende ($t = 280$ min) bleibt diese Konzentration annähernd stabil (60 pg/ml).

Die Serumgastrinkonzentration erfährt unter Gabe von 400 μg Mexiprostil einen flacheren und nicht so hohen Anstieg, so daß zum Zeitpunkt 75 min erst $\bar{x} = 57$ pg/ml Gastrin gemessen werden. Nach einem Konzentrationsabfall auf 38 pg/ml nach weiteren 15 min kommt es erneut zu einem Gastrinkonzentrationsanstieg bis zur Bestimmung bei 135 min. Bis Versuchsende fällt sie langsam auf 59 pg/ml zurück. Nach Applikation von 800 μg des Prostaglandin-Analogons wird der Spitzenwert der Gastrinkonzentration im Serum erst zum Zeitpunkt 90 min mit 74 pg/ml ermittelt.

Somit sind die Anstiegssteilheit und der Maximalwert des Gastrins unter Mexiprostil deutlich flacher und geringer als unter Placeboanwendung.

8.3.3 Gesamtsäuresekretion

Die Säuresekretionsrate in der dreistündigen Peptonstimulationszeit wird bei den drei Probanden durch die Verabreichung von Mexiprostil deutlich gemindert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittelwertdarstellung der Gesamtsäuresekretion ($\text{mmol H}^+ / 3 \text{ h}$) von drei Probanden unter Placebo, 400 μg und 800 μg Mexiprostil.

Probanden	Placebo	400 μg	800 μg
K.U.	62,41	34,73	34,40
M.W.	88,20	67,62	45,75
B.H.	70,98	33,65	36,53
$\bar{x}$	73,86	45,33	38,89
SEM	7,58	11,15	3,48
$\tilde{x}$	70,98	34,73	36,53

Der Medianwert von 70,98 $\text{mmol H}^+ / 3$ Stunden beim Placeboversuch wird durch 400 μg Mexiprostil auf 34,73 $\text{mmol H}^+ / 3$ Stunden und durch 800 μg Mexiprostil auf 36,53 $\text{mmol H}^+ / 3$ Stunden gemindert. Die mittlere prozentuale Säuresekretionshemmung beträgt 49 % bei 400 μg und 51 % bei 800 μg Mexiprostil gegenüber der Placeboapplikation.

Während der ersten Stunde der Peptonstimulationszeit ist der Säuresuppressionseffekt am größten. In der Tabelle 11 sind die stündlichen Säuresekretionsraten für die erste, zweite und dritte Stunde der Sekretionstests zusammengefaßt. Gegenüber Placebo ist eine Säuresekretionsreduktion bei 400 μg um $\tilde{x} = 15,1 \text{ mmol H}^+ / \text{Stunde}$ und bei 800 μg um $\tilde{x} = 13,1 \text{ mmol H}^+ / \text{Stunde}$ zu erreichen. 400 μg reduzieren in der zweiten Stunde dann noch um 11,3, 800 μg um 10,4 $\text{mmol H}^+ / \text{Stunde}$. Die geringste Sekretionshemmung ist in der dritten Stunde der Peptonstimulation zu erkennen: 7,6 mmol

H⁺/Stunde bei 400 µg, 8,4 mmol H⁺/Stunde bei 800 µg Mexiprostil.

Tabelle 11: Stündliche Säuresekretionsraten (mmol H⁺/1 Std.) von drei Probanden nach der zum Zeitpunkt 0 Minuten erfolgten Einnahme von Placebo, 400 µg und 800 µg Mexiprostil.

	1. Std.			2. Std.			3. Std.		
	Plac.	400	800	Plac.	400	800	Plac.	400	800
		µg	µg		µg	µg		µg	µg
K.U.	14,97	6,49	4,80	23,01	12,78	13,52	24,43	15,46	15,99
M.W.	30,19	14,99	8,45	27,61	26,78	15,10	30,40	25,86	22,19
B.H.	21,63	4,02	8,91	25,51	14,19	17,90	23,54	16,84	15,73
̄x	21,63	6,49	8,45	25,5	14,19	15,10	24,43	16,84	15,99

8.3.4 Verhalten der hämatologischen und biochemischen Parameter

Bei jedem Probanden wird vor der Testserie Blut entnommen, um auf hämatologische und biochemische Parameter untersucht zu werden. Die so erhaltenen Laborwerte dienen der Dokumentation der Normalität der Testpersonen. Nach dem Ende der Versuchsreihe werden die Probanden auf dieselben Parameter untersucht und die Laborergebnisse von Vor- und Nachuntersuchung vergleichend gegenübergestellt. Die Tabellen 12 und 13 zeigen die hämatologischen und biochemischen Untersuchungsergebnisse der Vor- und Nachuntersuchung, die keinen Einfluß von Mexiprostil erkennen lassen.

Tabelle 12: Hämatologische Einzelergebnisse der drei Probanden bei Vor- und Nachuntersuchung der Leukozyten (Leukos in Tausend), Erythrozyten (Erys in Mio/mm³), Hämoglobin (Hb in g/dl), Hämatokrit (in %), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), mittleres zelluläres Volumen des Einzelerys (MCV in µ³), mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC in %), Hämoglobinkonzentration des Einzelerys (HbE in pg), Thrombozyten (Thrombos/mm³) und Differentialblutbild (Stab-, Segmentkernige, Lymphozyten, Eosinophile, Basophile, Monozyten).

	K.U.		M.W.		B.H.	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Ery	5,85	5,61	4,60	4,50	4,65	4,91
Hb	18,2	17,4	15,1	14,3	14,9	15,5
Hkt	52,0	50,0	43,5	41,5	43,0	45,5
BKS	2/4	1/3	4/14	5/14	1/3	2/6
MCV	89	89	95	92	92	93
MCHC	35,0	34,8	34,7	34,5	34,7	34,1
HbE	31,1	31,0	32,8	31,8	32,0	31,6
Thrombo	181	179	206	185	146	152
Leuko	7,6	6,1	5,4	5,7	6,7	6,8
Stäbe	2	0	0	3	0	1
Seg	23	42	41	55	54	56
Lymph	63	41	52	35	37	38
Eos	3	6	6	3	2	2
Baso	1	0	0	1	1	1
Mono	8	10	1	3	6	2

Tabelle 13: Klinisch-Chemische Einzelergebnisse der drei Probanden bei Vor- und Nachuntersuchung von Natrium (mval/l), Kalium (mval/l), Kreatinin (mg/dl), Kalzium (mval/l), Bilirubin (mg/dl), GOT (U/l), GPT (U/l), APH (U/l), Serumeiweiß (g/dl), Chlorid (mval/l), Blutzucker (mg/dl).

	K.U.		M.W.		B.H.	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Natrium	141	141	139	140	142	140
Kalium	4,1	4,1	4,3	4,3	4,0	3,8
Kreatinin	1,2	1,3	0,9	1,0	1,2	1,2
Kalzium	5,0	4,8	5,0	5,1	5,0	4,7
Bili	2,3	3,0	0,7	0,4	1,3	0,8
GOT	12	12	10	10	7	9,0
GPT	15	12	12	10	4	4
APH	101	89	119	116	97	103
EW	7,5	7,2	7,6	7,4	7,5	7,3
Chlorid	109	113	102	110	100	113
Glucose	64	74	94	81	65	67

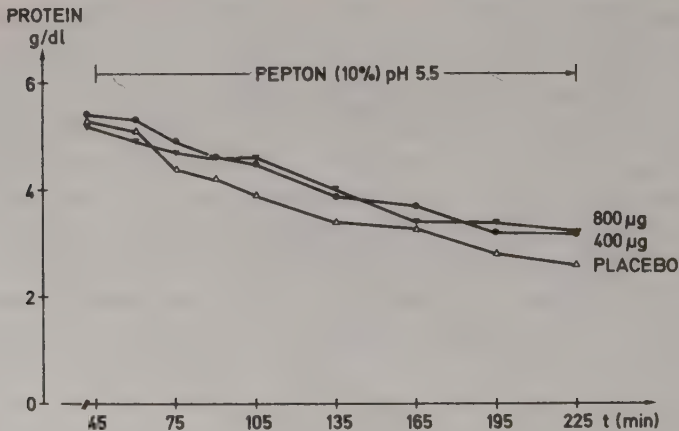


Abbildung 13: Medianwertdarstellung ($\bar{x}$) der Eiweißkonzentration der bei drei Probanden verwandten Peptonlösung unter einer Dosierung von Placebo, 400 µg bzw. 800 µg Mexiprostil.

8.3.5 Subjektive Nebenwirkungen

Während und nach dem Einzelversuch werden die subjektiven Nebenwirkungen der Probanden erfragt und dokumentiert. Die in der Tabelle 14 aufgelisteten Nebenwirkungen zeigen typische Unverträglichkeiten auf, die durch die Peptonlösung während und nach dem Versuch beobachtet werden. Es ergibt sich kein Unterschied in Placebo- und Verumversuch.

Tabelle 14: Subjektive Nebenwirkungen der drei Probanden während und nach dem Versuch mit Placebo, 400 µg, 800 µg MDL 646. Die jeweilige Ziffer gibt die Probandenzahl an, bei denen das entsprechende Symptom auffiel.

	Placebo	400 µg	800 µg
Durchfall	-	1	-
Flatulenz	1	-	1
weicher Stuhl	1	-	1

8.3.6 Proteinkonzentration und Peptonvolumina

8.3.6.1 Eiweißkonzentration des Pepton-Magensaft-Gemisches

Die Eiweißkonzentration der Pepton-Stimulationslösung wird zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Die Abbildung 13 zeigt den kontinuierlichen Eiweißkonzentrationsabfall während der dreistündigen Stimulationsphase.

Unter Placeboanwendung fällt die Konzentration von 5,3 g/dl zu Stimulationsbeginn ($t = 45$ min) auf 2,6 g/dl bei Versuchsende. Bei 400 µg Mexiprostil-Anwendung reduziert sich die initiale Proteinkonzentration von 5,4 g/dl auf 3,2 g/dl bei Stimulationsende. Bei Gabe von 800 µg fällt diese Konzentration von 5,2 auf 3,2 g/dl während der dreistündigen Peptonstimulationszeit. Die beiden Konzentrationsverläufe unter Medikation von 400 und 800 µg Mexiprostil zeigen

keinen Unterschied zur Placebokontrolle. Hieraus können wir den indirekten Schluß ziehen, daß die Substanz Mexiprostil keinen Einfluß auf die Volumensekretion des Magens hat.

8.3.6.2 Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina

Die Abbildung 14 zeigt graphisch die Medianwerte der Volumina, die zu Beginn und während des Versuchs instilliert und nach Versuchsende aspiriert werden.

Das zugegebene Peptonvolumen entspricht dem initial in den Probandenmagen instillierte Volumen von 300 ml zuzüglich dem Zirkulationsvolumen aus dem Titriergefäß (400 ml) zuzüglich der Nachfüllmengen, die den Verlust von Flüssigkeit via Pylorus ausgleichen sollen. Das nach Versuchsende aus dem Magen aspirierte Volumen plus dem Volumen, welches im Titriergefäß verbleibt, wird als abgesaugtes Volumen bezeichnet.

Bei Placebogabe werden $\tilde{x} = 900$ ml während der Versuchsphase zugegeben, 450 ml nach Beendigung der Stimulationszeit abgesaugt. Nach Gabe von 400 µg zirkulieren insgesamt $\tilde{x} = 850$ ml, von denen 550 ml abgesaugt werden. $\tilde{x} = 850$ ml stehen 450 ml Absaugvolumen bei Anwendung von 800 µg Mexiprostil gegenüber.

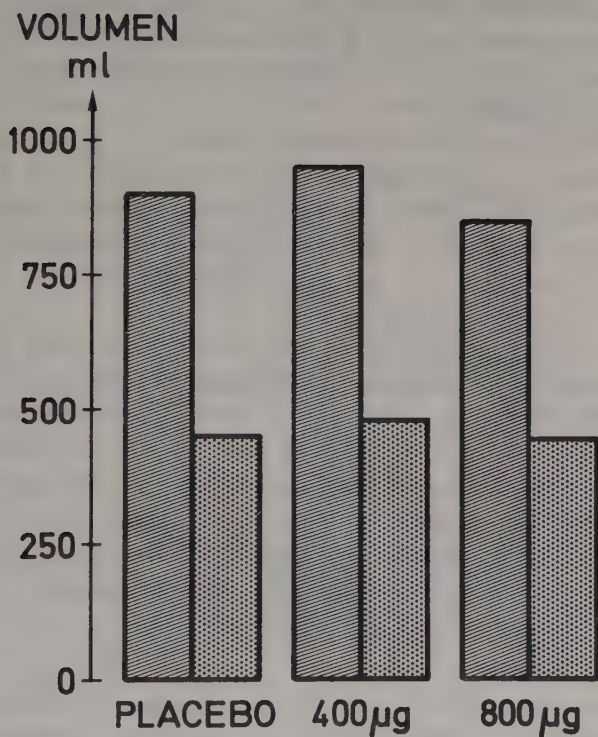


Abbildung 14: Medianwertdarstellung ($\bar{x}$) der zugegebenen (schraffierte Säulen) und abgesaugten (gepunktete Säulen) Peptonvolumina (ml) bei drei Probanden unter Placebo, 400 µg bzw. 800 µg Mexiprostil.

8.4 Omeprazol-Studie

8.4.1 Säuresekretion

Die Wirkung von Omeprazol auf die peptonstimulierte Säuresekretion von gesunden Probanden ist in Abbildung 15 dargestellt. Nach fünfzehnminütiger Peptoninstillation unter Placeboanwendung beträgt die mittlere Säuresekretion pro 15-Minuten-Intervall ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zum Zeitpunkt 115 min $1,8 \pm 0,5 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$. Bis zum Zeitpunkt 160 min steigt die mittlere Säuresekretion auf $5,5 \pm 0,7 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$. Weitere fünfzehn Minuten später werden $5,0 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ gemessen. Zum Zeitpunkt 205 min wird mit $5,8 \pm 0,7 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ der höchste 15-min-Sekretionswert gemessen. Bis zum Versuchsende ($t = 280 \text{ min}$) nimmt die Sekretion kontinuierlich bis auf $4,3 \pm 0,4 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ ab.

Bei einer Dosis von 30 mg zeigt sich ein fast paralleles Säuresekretionsverhalten zum Placeboversuch auf reduziertem Stimulationsniveau. Das erste 15-min-Intervall weist eine Säuresekretion von $0,9 \pm 0,3 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ aus. Sechzig Minuten nach Stimulationsbeginn wird ein Plateau mit einer mittleren Säuresekretion von $3,4 \pm 0,8 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ erreicht. Das peptonstimulierte Säureverhalten ändert sich bis zum Ende des Versuchs kaum; zum Zeitpunkt $t = 280 \text{ min}$ werden $3,1 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ gemessen.

Die Dosierungen 60 und 90 mg Omeprazol reduzieren die Säuresekretion noch deutlicher. Bei 60 mg werden Sekretionswerte nach 15 min von $0,3 \pm 0,2 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ und nach 60 min von $1,5 \pm 0,6 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ gemessen. Bis zum Versuchsende fällt die Sekretionsrate kontinuierlich auf Werte von $0,8 \pm 0,3 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ bei 265 min bzw. $0,9 \pm 0,4 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ min}$ bei 280 min ab.

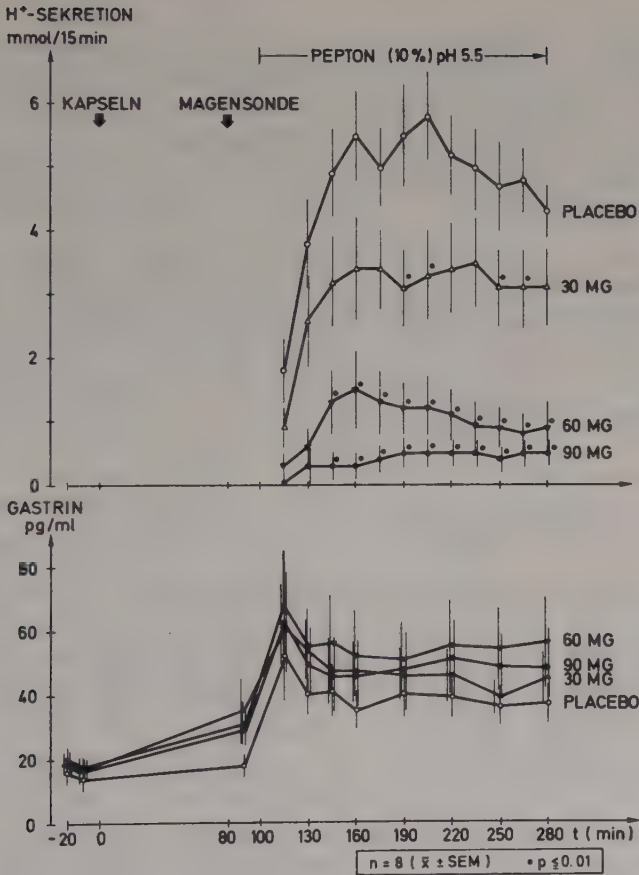


Abbildung 15: Mittelwerte ($\bar{x}$ + SEM) der peptonstimulierten Säuresekretion (oben) und des Serumgastrinverhaltens (unten) von acht Probanden nach Einnahme von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol (*p ≤ 0,01 versus Placebo).

Bei 90 mg werden nach schwachem Anstieg der Säuresekretion nach 90 min $0,5 \pm 0,2$ mmol H^+ /15 min sezerniert. Im weiteren Versuchsablauf bleibt das 15-minütig gemessene Säuresekretionsverhalten nahezu konstant. Bei Versuchsende werden $0,5 \pm 0,2$ mmol H^+ /15 min Säure gemessen.

Signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$) sind gegenüber der Placebokontrolle die Säuresekretionsverhalten von 60 mg und von 90 mg ab dem Zeitpunkt 145 min bis zum Versuchsende. Die mittlere Säuremenge bei 30 mg zeigt gegenüber der Placeboapplikation einen signifikanten Unterschied bei den 15-Minuten-Intervallen, gemessen zu den Zeitpunkten 190, 205, 250, 265 min. Ein deutlich dosisabhängiges Säuresekretionsverhalten läßt sich aus der Abbildung 15 erkennen. Die von der Dosishöhe abhängige Minderung der Säureproduktion zeigt bei 90 mg Omeprazol eine mittlere Säuremenge von $0,4 \pm 0,2$ mmol H^+ /15 min und damit eine fast vollständige Säuresuppression.

8.4.2 Gastrinverhalten

Die mittleren Serumgastrinkonzentrationen ($\bar{x} \pm SEM$) unter Placebo und 30, 60 und 90 mg Omeprazol ist ebenfalls in Abbildung 15 dokumentiert. Die zu den Zeitpunkten -20, -10, und 90 min gemessenen Nüchterngastrinkonzentrationen sind unter Placebo weitgehend unverändert; nach allen drei Omeprazoldosen steigen sie dosisunabhängig auf Werte von $35 \pm 9,9$, $31 \pm 6,3$, $29 \pm 3,7$ pg/ml bei 90 min an und liegen deutlich, aber nicht signifikant höher als unter Placebo ($18 \pm 3,1$ pg/ml). Wie aus Abbildung 15 ersichtlich ist, liegen die mittleren Gastrinprofile unter Omeprazol höher als die unter Placebo.

Die ersten Gastrinwerte, die nach Peptonstimulation zum Zeitpunkt 115 min gemessen werden, weisen einen deutlichen, für Placebo und die einzelnen Dosierungen unterschiedlichen Anstieg auf; sie liegen in dem Bereich von $52 \pm 14,0$ pg/ml

(Placebo) bis $68 \pm 16,7$ pg/ml (60 mg). Unter Placebomedikation fällt der Gastrinwert von einem Maximalwert von $52 \pm 14,0$ pg/ml bei 115 min auf Werte von $40 \pm 6,3$ pg/ml zum Zeitpunkt 130 min und bleibt bis zum Versuchsende plateauartig annähernd konstant.

Bei der Dosis von 30 mg Omeprazol folgen die Gastrinwerte nach einem Anstieg initial nach Peptonstimulation von $61 \pm 12,9$ ($t = 115$ min) langsam fallend auf einen Wert von $39 \pm 4,9$ pg/ml zum Zeitpunkt 250 min, um bis zum Versuchsende noch leicht auf $45 \pm 7,6$ pg/ml ($t = 280$ min) anzusteigen.

Die Peptonstimulation während der 60 mg-Dosierung läßt die Serumgastrinwerte von dem initial höchsten Gastrinwert von $68 \pm 16,7$ pg/ml bei $t = 115$ min deutlich bis 130 min auf einen Wert von $55 \pm 12,6$ pg/ml absinken. Bis zu Versuchsende beschreibt der Kurvenverlauf der Gastrinwerte einen mäßigen zweigipfligen Verlauf, der mit $51 \pm 11,3$ pg/ml bei 190 min ein geringes Tal beschreibt. Von den vier Gastrinverläufen beschreibt die Kurve der 60 mg-Dosierung die höchsten Mittelwerte; bei 280 min werden noch $56 \pm 13,7$ pg/ml erreicht.

Die Gastrinwerte bei der 90 mg-Dosierung zeigen einen zu den anderen Dosierungen graphisch vergleichbaren Verlauf. Steiler Anstieg zum "peak" bei $t = 115$ min mit dem Mittelwert von $62 \pm 15,5$ pg/ml, deutliches Absinken mit dem Tiefstwert $t = 160$ min in einem plateauartigen Verlauf von $46 \pm 10,1$ pg/ml; leichter Anstieg bei $t = 220$ min mit $51 \pm 12,0$ pg/ml; zum Versuchsende wird ein Mittelwert von $48 \pm 10,9$ pg/ml erreicht. Durch statistische Berechnung mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen kann gezeigt werden, daß zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Gastrinverhalten in allen Dosierungen gegenüber Placebo besteht. Untersuchen wir die Flächen der einzelnen Gastrinkonzentrationen unter den verschiedenen Omeprazoldosierungen und Placebo vergleichend miteinander, so läßt sich kein signifikanter dosisbezogener Einfluß der Ome-

prazol-AUC auf das Serumgastrinverhalten feststellen. Ebenso wenig korreliert das Gastrinverhalten mit der peptonstimulierten Säuresekretion.

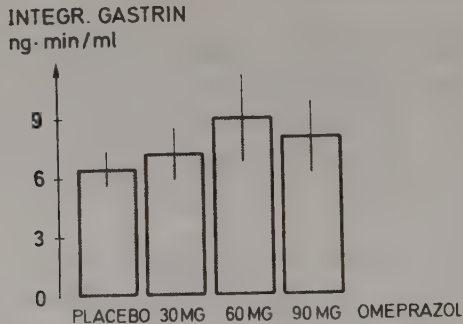


Abbildung 16: Mittelwerte ($\bar{x} + \text{SEM}$) der integrierten Gastrinfreisetzung (ITAG) bei acht Probanden unter Anwendung von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol.

Nach der Sehentrapezregel bestimmen wir durch Integration der Fläche unter dem Gastrinkurvenverlauf der Gastrinkonzentrations-Zeitkurve die peptonstimulierte Gastringesamtmenge. Hierzu wird die ITAG ("integrated total amount of gastrin") errechnet; in diesen Wert gehen die basale und die postprandiale Gastrinsekretion ein. Die unter den drei Omeprazoldosierungen errechneten Mittelwerte der ITAG zeigen höhere Mittelwerte, sind jedoch nicht signifikant verschieden zum Placebowert (Abbildung 16). Dieser Anstieg der ITAG ist wohl eine Folge des leichten Anstiegs der Nüchtern-Gastrinwerte nach Omeprazolgabe - deutlich dadurch, daß kein Anstieg in der mittleren IGO nachzuweisen ist, siehe Tabelle 15. Eine Korrelation besteht weder zwischen den ITAG-Werten und der Omeprazol-AUC ($r = 0,21$), noch zwischen den ITAG-Werten und der prozentualen Hemmung der peptonstimulierten Säuresekretion ($r = 0,16$).

Tabelle 15: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der integrierten Gastrinfreisetzung (IGO) bei acht Probanden unter Applikation von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol.

Dosierung	IGO
Placebo	$3,8 \pm 1,5$
30 mg	$2,4 \pm 0,8$
60 mg	$3,8 \pm 1,5$
90 mg	$3,3 \pm 1,3$

8.4.3 Gesamtsäuresekretion

Die Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, vom Zeitpunkt 100 - 280 min) Peptonstimulationszeit wird bei den acht Probanden deutlich durch die Omeprazolgabe beeinflusst. Der Mittelwert der Placebosekretion von $56,3 \pm 6,5 \text{ mmol H}^+ / 3 \text{ Stunden}$ wird durch 30 mg Omeprazol auf $36,0 \pm 7,2$, durch 60 mg auf $11,9 \pm 4,3$ und durch 90 mg auf $4,7 \pm 2,1 \text{ mmol H}^+ / 3 \text{ Stunden}$ reduziert. Die Abbildung 17 zeigt die Mittelwertdarstellung der Gesamtsäuresekretion ($\text{mmol H}^+ / 180 \text{ min}$). Die prozentual ausgedrückte Hemmung der Gesamtsäure gegenüber der Placebosekretion beträgt bei 30 mg 42 %, bei 60 mg 80 % und bei 90 mg 92 %. Im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zeigen sich im statistischen Vergleich signifikante ($p < 0,01$) Differenzen der Gesamtsäuresekretion unter 30 mg, 60 mg und 90 mg gegenüber der unter Placebo. Diese Signifikanz ist auch für die Gesamtsäuresekretion unter den einzelnen Omeprazoldosen nachzuweisen. Die Tabelle 16 zeigt die Gesamtsäuresekretion der einzelnen Probanden.

Tabelle 16: Einzelwerte der Gesamtsäureproduktion (mmolH⁺/3 Std.) von acht Probanden nach oraler Applikation von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol.

Proband	Placebo	30 mg	60 mg	90 mg
1	68,95	64,70	5,44	0,00
2	64,94	37,29	26,32	14,54
3	63,08	49,99	0,71	0,00
4	66,21	40,51	4,02	1,99
5	26,88	3,12	0,00	0,00
6	29,89	10,31	6,91	3,55
7	54,57	37,49	19,63	4,80
8	75,91	45,79	31,68	13,04

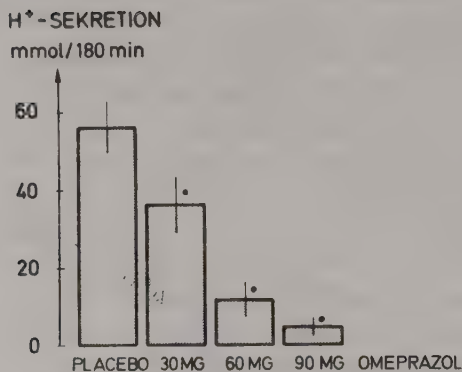


Abbildung 17: Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Gesamtsäuresekretion (mmol/180 min) von acht Probanden unter Applikation von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol (*p ≤ 0,01 versus Placebo).

8.4.4 Plasmakonzentrationen von Omeprazol

Nach oralem Verabreichen der Omeprazoldosis zum Zeitpunkt 0 min wird die Substanz sehr rasch resorbiert und im Plasma nachweisbar (Abbildung 18). Bereits nach 20 min werden in allen drei Dosierungsstufen nach steilem Anstieg die höchsten Plasmakonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Substanz nachgewiesen. Nach dem "peak" folgt ein schneller Konzentrationsabfall. Bei 30 mg Substanz steigt die Plasmakonzentration auf $1,47 \pm 0,59 \mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt 20 min an. Bis 60 min nach Einnahme ist sie bereits auf $0,5 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ zurückgefallen. Ein geringerer Abfall der Konzentration zeigt sich dann bis zum Zeitpunkt 120 min auf $0,25 \pm 0,06 \mu\text{mol/l}$, bis zum Versuchsende sind lediglich $0,05 \pm 0,03 \mu\text{mol/l}$ nachweisbar.

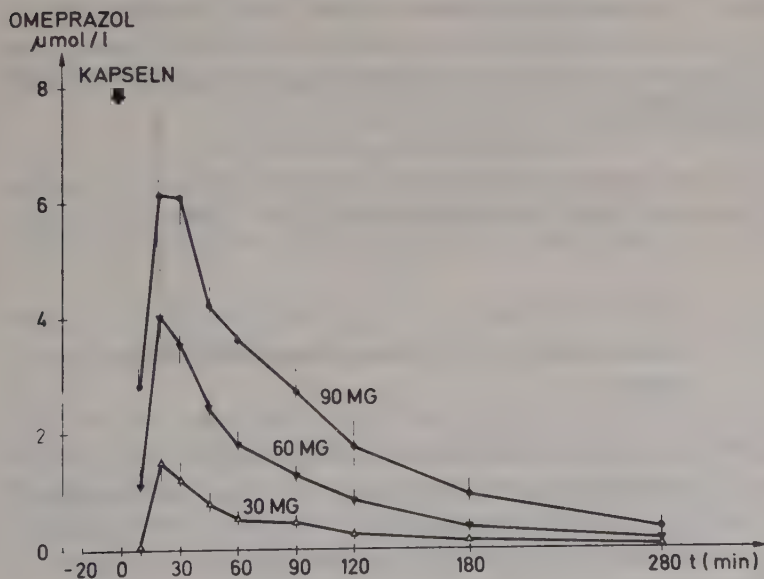


Abbildung 18: Mittleres Verhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Omeprazol-Plasmakonzentrationen von acht Probanden nach oraler Gabe von Placebo, 30 mg, 60 mg, 90 mg Omeprazol.

Der Maximalwert der Plasmakonzentration von $4,04 \pm 1,16$ $\mu\text{mol/l}$ bei 60 mg Substanz wird ebenfalls bei 20 min erreicht. Nach weiteren 40 min werden noch $1,80 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/l}$ Omeprazolkonzentration gemessen. Kontinuierlicher Konzentrationsabfall läßt uns bis zum Zeitpunkt 280 min noch $0,14 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/l}$ messen.

90 mg Omeprazol lassen nach 20 min eine Maximalkonzentration von $6,13 \pm 1,49$ $\mu\text{mol/l}$ nachweisen, nach weiteren 10 min ist die Konzentration mit $6,10 \pm 0,89$ $\mu\text{mol/l}$ fast unverändert; der reale Maximalwert dürfte sich zwischen beiden Meßzeitpunkten befinden. Die kurze Halbwertszeit und schnelle Umverteilung läßt die Plasmakonzentration von Omeprazol sehr schnell auf $4,21 \pm 0,50$ $\mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt 45 min und etwas verlangsamt auf $1,74 \pm 0,39$ $\mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt 120 min sinken. Bei Versuchsende sind noch lediglich $0,35 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/l}$ der Substanz im Plasma nachweisbar. Bis zum Versuchsende sinken die Plasmakonzentrationen von Omeprazol auf sehr geringe Konzentrationen; ein deutlicher Säuresuppressionseffekt bleibt weiter bestehen (Abbildung 15).

Aus den gemessenen Omeprazolplasmakonzentrationen errechnet sich eine mittlere Plasmahalbwertszeit ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von 52 ± 6 min.

8.4.5 Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)

Die AUC ("area under the plasma concentration time curve") dient als Maß für die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes. Sie wird nach der Sehnentrapezregel errechnet. Mit steigenden Omeprazoldosen steigt die AUC an; bei 30 mg werden $1,6 \pm 0,4$ bei 60 mg $5,0 \pm 0,9$ und bei 90 mg $10,0 \pm 2,2$ $\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$ errechnet. Die signifikante Korrelation zwischen der prozentualen Hemmung der Säuresekretion und der AUC veranschaulicht Abbildung 19. Sie zeigt die sich aus der li-

nearen Regression errechnete Regressionsgerade ($r = 0,79$, $p = 0,01$, $y = 40,49 \pm 23,81 \ln_x$). Die errechnete mittlere AUC, bei der eine 50 %ige Säuresekreteionshemmung im Vergleich zur Placebosekretion erreicht wird, beträgt $1,5 \pm 0,02 \mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$.

% HEMMUNG

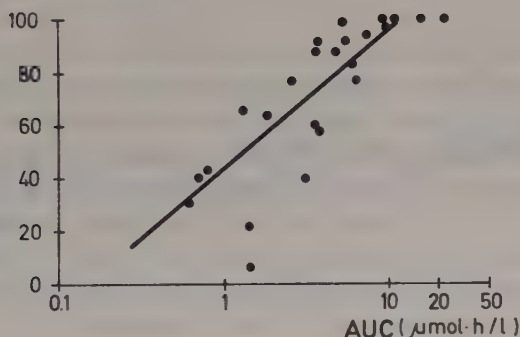


Abbildung 19: Korrelation zwischen der prozentualen Hemmung der dreistündigen Gesamtsäuresekretion und den AUC-Werten (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve).

8.4.6 Proteinkonzentration und Peptonvolumina

8.4.6.1 Eiweißkonzentration des Pepton-Magensaft-Gemisches

Die Eiweißkonzentration der Peptonlösung wird zu Beginn und während der Testdauer zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Der kontinuierliche Eiweiß-Konzentrationsabfall der Stimulationslösung wird in Abbildung 20 unter der Dosierung 30,60,90 mg Omeprazol und Placebo dargestellt.

Die mittlere Eiweißkonzentration ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) fällt unter Placebo von $5,5 \pm 0,1 \text{ g/dl}$ (Versuchsbeginn) auf $3,4 \pm 0,3 \text{ g/dl}$ (Versuchsende) ab. Unter einer 30 mg-Omeprazol-Do-

sierung wird zu Testbeginn ein Eiweißgehalt von $5,3 \pm 0,1$ g/dl gemessen, der bis zum Zeitpunkt 280 min auf $4,1 \pm 0,4$ g/dl abfällt. Die Applikation von 60 mg Omeprazol zeigt einen Eiweißkonzentrationsverlauf von $5,3 \pm 0,1$ g/dl auf $4,4 \pm 0,2$ g/dl, 90 mg Substanz lassen während der Versuchsphase die Eiweißkonzentration von initial $5,3 \pm 0,1$ auf $4,6 \pm 0,3$ g/dl absinken.

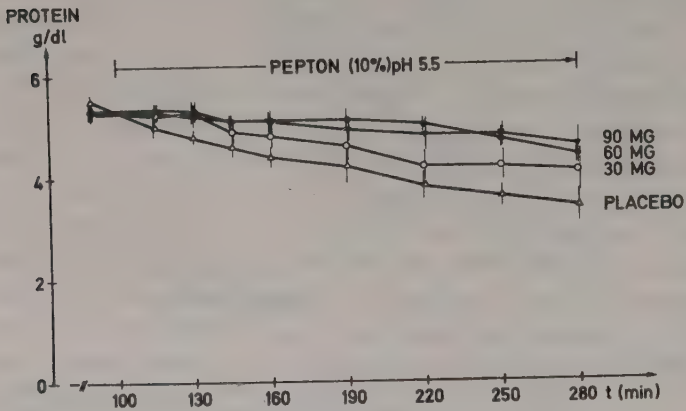


Abbildung 20: Mittelwertdarstellung ($\bar{x} + \text{SEM}$) der Eiweißkonzentration der bei acht Probanden verwendeten Peptonlösung unter der Dosierung von Placebo, 30 mg, 60 mg und 90 mg Omeprazol.

Insgesamt ist die Abnahme der Proteinkonzentration unter allen drei Omeprazoldosen weniger ausgeprägt als unter Placebo; ein signifikanter Unterschied ist jedoch zu keinem Meßzeitpunkt nachweisbar.

8.4.6.2 Zugegebene und abgesaugte Peptonvolumina

Das zugegebenen Volumen von Peptonlösung wird definiert als das initial instillierte Volumen von 700 ml (400 ml im Titriergefäß plus 300 ml im Magen) zuzüglich dem Volumen, welches notwendigerweise während des Versuchsablaufes

nachgegeben werden muß, um den Verlust über den Pylorus auszugleichen.

Bei dem Placeboversuch wird ein mittleres Volumen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von 313 ± 68 ml zugegeben. Bei den Omeprazol-Dosierungen von 30, 60 und 90 mg werden im Mittel 294 ± 58 , 294 ± 73 und 331 ± 48 ml während des gesamten Versuchs Bacto-Peptonlösung hinzu gegeben.

Die zu Versuchsende wieder aus dem Magen abgesaugte Peptonmenge plus das im Titriergefäß befindliche Volumen (Eiweißlösung) werden als abgesaugtes Volumen bezeichnet. Nach dem Placeboversuch werden im Mittel 455 ± 32 ml abgesaugt. Nach Versuchsende werden bei den Omeprazoldosierungen von 30, 60 und 90 mg 458 ± 25 , 448 ± 18 und 411 ± 11 ml aspiriert. Diese Volumina sind im statistischen Vergleich Placebo gegen Omeprazoldosierungen nicht signifikant unterschiedlich, weder für zugegebene noch für abgesaugte Volumina.

8.4.6.3 Umwälzgeschwindigkeit des Magensaft-Pepton-Gemisches

Bei der von uns durchgeführten intragastralen Titration der peptonstimulierten Säuresekretion ist die stimulierende Wirkung und die Meßbarkeit der H^+ -Ionen-Sekretion abhängig von der Umwälzgeschwindigkeit des Pepton-Magensaft-Gemisches. Für die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse ist ein standardisierter Versuchsablauf unerlässlich; er erfordert u. a. auch vergleichbare Umwälzraten. Diese sind in den einzelnen Versuchen unter Placeboapplikation 254 ± 5 ml, bei 30 mg Omeprazol 256 ± 3 , bei 60 mg 258 ± 2 und bei 90 mg 257 ± 3 pro Minute. Die Umwälzgeschwindigkeit des Magensaft-Pepton-Gemisches ist in den einzelnen Versuchen unter Placebo und Omeprazolgabe nicht signifikant unterschiedlich.

8.4.7 Subjektive Nebenwirkungen

Die von den Probanden geäußerten subjektiven Nebenwirkungen werden während und nach jedem Einzelversuch dokumentiert. Die in Tabelle 17 aufgeführten Nebenwirkungen lassen keine unerwünschten Wirkungen erkennen, die auf eine Omeprazolgabe zu beziehen wäre. Auffallend ist eine relative Häufung des Symptoms Müdigkeit unter Omeprazol, dessen Wertigkeit bei acht Probanden schwer abschätzbar ist. Alle übrigen Symptome sind nahezu gleich verteilt auf Placebo- und Omeprazol-Applikation. Aus vorausgegangenen Sekretionsstudien mit der Peptonstimulation sind weiche Stühle oder auch passagere Durchfälle als Nebenwirkung bekannt.

Tabelle 17: Subjektive Nebenwirkungen der acht Probanden während und nach dem Versuch mit Placebo, 30 mg, 60 mg und 90 mg Omeprazol. Die jeweilige Ziffer gibt die Probanden an, von denen das entsprechende Symptom angegeben wird.

	Placebo	30 mg	60 mg	90 mg
Müdigkeit	0	1	3	3
Schwäche	2	2	1	2
Kopfschmerz	1	0	1	1
Völlegefühl	1	1	2	1
Blähungen	1	0	0	1
weicher Stuhl	3	3	3	3

8.4.8 Verhalten von peripheren Schilddrüsenhormonen

Da es bei Tieren in toxikologischen Studien bei Langzeituntersuchungen zu Veränderungen der Schilddrüsenhormone gekommen ist, werden die Schilddrüsenparameter T_3 , T_4 , TBG und TSH zu Beginn ($t = -10$ min) und zu Versuchsende ($t = 280$ min) untersucht. Die Tabelle 18 zeigt diese Gegenüberstellung der einzelnen Omeprazoldosen und der Placeboanwendung.

Tabelle 18: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Trijodthyronin (ng%), Thyroxin ($\mu\text{g}\%$), Thyroxin-bindendes Globulin (mg%), Thyroid-stimulierendes Hormon ($\mu\text{U/ml}$) vor und nach oraler Applikation von Placebo, 30 mg, 60 mg und 90 mg Omeprazol.

		- 10 min	280 min
T_4	Placebo	$5,9 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,7$
	30 mg	$6,7 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,7$
	60 mg	$6,5 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,7$
	90 mg	$7,0 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,5$
TBG	Placebo	$1,5 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$
	30 mg	$1,6 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
	60 mg	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$
	90 mg	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$
T_3	Placebo	121 ± 6	122 ± 11
	30 mg	122 ± 13	108 ± 8
	60 mg	121 ± 10	152 ± 25
	90 mg	141 ± 10	109 ± 7
TSH	Placebo	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,4$
	30 mg	$2,5 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$
	60 mg	$2,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,5$
	90 mg	$2,7 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,3$

Im statistischen Vergleich nach dem Wilcoxon-Test lassen sich keinerlei signifikante Unterschiede bei den Placeboversuchen, den einzelnen Omeprazoldosen und bei den einzelnen Dosen selbst feststellen.

8.4.9 Verhalten der hämatologischen Parameter

Anhand der vor dem ersten durchgeführten Test den Probanden entnommenen hämatologischen Parametern dienen der Dokumentation der Normalität der Versuchspersonen. Dieselben Parameter werden den Probanden nach der Testserie entnommen

und im statistischen Vergleich im Wilcoxon-Test für Paardifferenzen gegenübergestellt. Möglicherweise auftretende Auswirkungen durch die Substanz auf das hämatologische System sollen aufgedeckt werden.

In der Tabelle 19 werden die Mittelwerte der Voruntersuchung von Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres zelluläres Volumen, Hämoglobin des Einzelerythrozyten, Thrombozyten, Blutglukose, Blutkörperchensenkung und vom Differentialblutbild (Stäbe, Segmentkernige, Lymphozyten, Eosinophile, Basophile, Monozyten) denen der Nachuntersuchung gegenübergestellt. Der statistische Vergleich anhand des Wilcoxon-Tests zeigt als

Tabelle 19: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Leukozyten ($1/\text{mm}^3$), Erythrozyten (G/l), Hämoglobin (mg%), Hämatokrit (%), Thrombozyten (G/l, Blutglukose (mg%), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm/Std.), und vom Differentialblutbild (%) (Stabkernige, Segmentkernige, Lymphozyten, Eosinophile, Basophile, Monozyten) der Vor- und Nachuntersuchung

	Voruntersuchung	Nachuntersuchung
Leukos	6250 $\pm$ 531	6325 $\pm$ 747
Erys	5,2 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2
Hb	15,8 $\pm$ 0,6	14,9 $\pm$ 0,6
Hkt	45 $\pm$ 2,0	41 $\pm$ 1,6
Thrombos	192 $\pm$ 22	226 $\pm$ 24
BZ	85,5 $\pm$ 4,5	84,0 $\pm$ 4,8
BKS, 1. Std.	3,5 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 1,5
BKS, 2. Std.	8,4 $\pm$ 1,6	14,6 $\pm$ 3,9
Stäbe	0,6 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 1,1
Segmentkern.	47 $\pm$ 3,2	52 $\pm$ 5,0
Lympho	41,8 $\pm$ 2,7	37,4 $\pm$ 5,0
Eos	2,5 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,4
Baso	1,0 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,4
Mono	7,0 $\pm$ 0,6	4,7 $\pm$ 0,6

einzige signifikante Veränderung eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (von 158 ± 6 auf 149 ± 6 g/l) und der Erythrozytenzahl (von $5,2 \pm 0,2$ auf $4,7 \pm 0,7 \times 10^6$ Erythrozyten/mm³) Diese Veränderungen sind sicherlich auf die Blutentnahme zurückzuführen, die während der Versuchsabläufe durchgeführt werden. Alle Werte liegen im Normbereich.

8.4.10 Verhalten der biochemischen Parameter

Die biochemischen Parameter werden aus gleichen Gründen und zu gleichen Zeiten wie die hämatologischen bestimmt. Die Tabelle 20 stellt die vor und nach der Testserie untersuchten Größen gegenüber: Kreatinin, Natrium, Kalium, Kalzium, SGOT, SGPT, APH, Gesamtbilirubin, Eiweiß und Chlorid.

Tabelle 20: Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von Kreatinin (mg%), Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kalzium (mmol/l), SGOT (U/l), SGPT (U/l), APH (U/l), Gesamtbilirubin (mg%), Eiweiß (g%), Chlorid (mmol/l).

	Voruntersuchung		Nachuntersuchung	
Kreatinin	1,0	$\pm 0,1$	1,0	$\pm 0,1$
Natrium	144,5	$\pm 0,7$	142,3	$\pm 1,2$
Kalium	4,7	$\pm 0,1$	4,4	$\pm 0,1$
Kalzium	4,7	$\pm 0,1$	4,8	$\pm 0,1$
SGOT	10,4	$\pm 0,9$	9,9	$\pm 1,7$
SGPT	10,4	$\pm 1,2$	9,9	$\pm 1,7$
APH	111,5	$\pm 5,4$	102,4	$\pm 3,7$
Bilirubin, ges.	1,0	$\pm 0,3$	0,8	$\pm 0,2$
Eiweiß	7,3	$\pm 0,1$	7,1	$\pm 0,1$
Chlorid	110,3	$\pm 2,8$	105,1	$\pm 0,8$

Der Wilcoxon-Test weist keinerlei signifikante Unterschiede in den einzelnen Untersuchungsgrößen nach; eine leichte

Absenkung der alkalischen Phosphatase (von 112 ± 5 auf 102 ± 4 U/l) und des Serum-Kaliums (von $4,7 \pm 0,1$ auf $4,4 \pm 0,1$ mmol/l) fallen auf, sind aber durchaus noch im Normbereich.

8.4.11 Urinuntersuchungen

Untersucht werden der Urinstatus auf Eiweiß, Glukose und Urobilinogen und das Sediment auf Zellzahlen (Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien) Epithelien und Zylinder. Dieser vor und nach der Testserie im Mittelstrahlurin untersuchten Parameter zeigen keine auf Omeprazol zu beziehende Veränderung.

9 DISKUSSION

Die Sekretionsanalysen mit Methylcatechin, der Kombination von Ranitidin plus Pirenzepin, Mexiprostil und Omeprazol führen wir mit der von FORDTRAN und WALSH (47) entwickelten und von BECKER modifizierten (9) Methode der intragastralen Titration der petonstimulierten Säuresekretion durch, die als Modell einer nahrungsstimulierten Säuresekretion angesehen werden kann. Mit dieser Methode kann eine bessere Reproduzierbarkeit erreicht werden, als nach pharmakologischer Stimulation mit Pentagastrin (5).

Diese Methode eignet sich zur Testung von Pharmaka am Menschen unter annähernd physiologischen Kautelen, da hiermit die Wirkung der verschiedenen Substanzen auf die peptonstimulierte Säuresekretion und auf das Serumgastrinverhalten über etliche Stunden beurteilt werden kann. Zudem erhält man durch die Magendehnung, welche von der Volumeninstillation ausgelöst wird, höhere Säuresekretionsraten (45), als sie durch Pentagastrinstimulation erreichbar sind (18). Durch Verwendung einer auf pH 5,5 titrierten Peptonlösung läßt sich nach den Ergebnissen von FORDTRAN und WALSH (47) und KONTUREK et al. (77) eine maximale Säure-

stimulation erzielen. Bei der Verwendung von Natriumbikarbonat als Titrans entstehen größere Mengen von CO_2 . Auf die hierdurch entstehenden Probleme verweist SPENNY (158) in seiner Arbeit 1979. Dadurch, daß wir eine 1-normale Natronlauge verwenden, die nur über das Titrationsgefäß mit dem pH-korrigierten Pepton-Magensaft-Gemisch zurück in den Magen gelangt, können wir dieses Problem umgehen.

Die von uns durchgeführte Studie mit dem Histidin-Dekarboxylase-Hemmer O-Methyl-3(+)-Catechin (Zy 15029) an zwei Probanden ist als Pilotstudie konzipiert worden, um erste Informationen über säuresupprimierte Dosierungen bei Peptonstimulation an gesunden Probanden zu erhalten.

Die Säuresekretionsraten weisen nach einer Akutgabe von 1000 mg Methylcatechin am Versuchstag bei beiden Probanden keine vom Placeboverlauf unterschiedliche Säuremenge auf. Die Gesamtsäure scheint beim Probanden B. H. eher noch stimuliert worden zu sein (siehe Tabelle 4). Nach dreitägiger Anwendung von 250 mg/die plus 250 mg am Versuchstag weist die Gesamtsäure bei beiden Probanden höhere dreistündige Werte auf als der Placebovergleich. Bei dem Probanden B. H. kommt es sogar zu einer über 50%igen Steigerung der Gesamtsäure verglichen mit dem Placebowert. Selbst nach sechstägiger Gabe des (+)-Catechins zeigt sich keine signifikante Säurereduktion (siehe Tabelle 4).

Die pharmakologische Substanzklasse der Flavenoide, zu denen das 3-O-Methyl-(+)-catechin zählt, hat in experimentellen Studien (108, 177, 196, 129, 128), eine inhibierende Wirksamkeit auf die Histidin-Dekarboxylase gezeigt. Als Folge können verminderte endogene Histamin-Konzentrationen in der Mukosa der Magenschleimhaut nachgewiesen werden (176). REIMANN et al. (136, 1977) und PARMA und GHOSH (129, 1981) können für die Substanz eine signifikante anti-ulzerative Wirksamkeit bei Tieren nachweisen. Weitere Studien von WENDT et al. (178, 1980), PARMA und GHOSH (126, 1982) und PARMA und HENNINGS (125, 1980), mit einem weite-

ren Derivat des (+)-Catechins, dem 3-Methyl-5,7,3,4-Tetrahydroxyflavan (ME), belegen ebenso eine spezifische Hemmbarkeit der Histidin-Dekarboxylase mit einer gastrischen antiulzerativen Wirksamkeit.

ALBINUS et al. (1) berichtet über die antisekretorische Wirksamkeit von 3-Methoxy-5,7,3,4-Tetrahydroxyflavan bei Katzen. Die durch Nahrung und Insulin stimulierte Säuresekretion wird in einer Dosierung von 25 mg/kg KG wirksam gehemmt, wohingegen die pentagastrinstimulierte Säure erst ab hohen Dosierungen von 200 mg/kg KG gehemmt wird. LAULE et al. (95, 1982) und GANOTE (53, 1983) diskutieren, ob 3-Methoxy-5,7,3,4-Tetrahydroxyflavan einen protektiven Effekt gegen die durch Aspirin induzierten Läsionen der menschlichen Magenschleimhaut besitzt. Sie konnten nämlich die Asprin-induzierten Veränderung auf die transmurale Potentialdifferenz der Mukosa messen. Dieser Hemmeffekt sei mit 3-Methoxy-5,7,3,4-Tetrahydroxyflavan noch stärker als mit Cimetidin (121).

Die postprandiale peptonstimulierte Gastrinfreisetzung scheint durch Methylcatechin eher supprimiert zu sein (siehe Abbildung 6 und 7). Diese Hemmung ist nicht sehr ausgeprägt, so daß es dadurch zu keiner Abnahme der peptonstimulierten Säuresekretion kommt. Eine endgültige Aussage ist jedoch bei einer Probandenzahl von zwei nicht möglich.

Durch Messung der Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch können wir wahrscheinlich machen, daß Methylcatechin keinen Effekt auf die Volumensekretion des Magens hat, da wir einen vergleichbaren Protein-Konzentrationsverlauf wie unter Placebo erhalten.

In letzter Zeit sind neue Substanzen, Histidin-Derivate, synthetisiert worden, die ebenso die Histaminbildung hemmen sollen (75, 55, 99). Zwei dieser Substanzen, α -Chlormethyl-Histidin und Monofluormethyl-Histidin zeigen angeblich

antisekretorische und anti-ulzerative Eigenschaften (21). Methylcatechin zeigt in unseren Versuchen keine antisekretorischen Eigenschaften und somit keine vergleichbaren Ergebnisse.

Selbst unter einer Anwendung bis zu sechs Tagen zeigt sich keine säurehemmende Eigenschaft des (+)-Catechins. Diese Aussage wird jedoch durch die geringe Fallzahl und einen begrenzten Dosisbereich in unserer Pilotstudie relativiert. Eine Untersuchung von KONTUREK et al. (84), die er an Ratten, Katzen, Hunden und Probanden durchführte, zeigt nach der Akutgabe von unterschiedlichen Dosierungen (zwischen 25 und 150 mg/kg KG) bei keiner Spezies einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo in der Säurehemmung. Auch die von HENNINGS an gesunden Soldaten in Irland durchgeführte Studie mit Methylcatechin zeigt keinen Säuresuppressionseffekt bei der durchgeführten Pentagastrinstimulation (HENNINGS, persönliche Mitteilung). Die fehlende antisekretorische Wirkung kann darin begründet sein, daß die Histaminspeicher für die angegebene Dosis zu groß sind bzw. ihre Plasmakonzentration zu gering ist. Die Bioverfügbarkeit ist durch die Bestimmung der Plasmakonzentration von Methylcatechin nachgewiesen (siehe Abbildung 8 und 9). Vom physiologischen Ansatz her erscheint die Substanzgruppe sehr interessant. Bis dato jedoch gibt es keine Substanz, die auf Grund ausreichender Effektivität klinisch bei der Behandlung der Ulkuskrankheit eingesetzt wird.

Von therapeutischem Nutzen könnten die Histidin-Dekarboxylase-Hemmer eventuell in der Kombination mit Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten sein. Es kann gezeigt werden, daß nach Gabe eines Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten die Histamin-Konzentration in der Magenmukosa ansteigt (70, 111, 112). Die von PARMA und HENNINGS (127) an Ratten durchgeführte Untersuchung mit einer Kombination von 3-Methoxy-5,7,3,4-Tetrahydroxyflavan und Cimetidin legt einen synergistischen Effekt der Säuresekreteionshemmung nahe.

Einschränkend sollte jedoch bedacht werden, daß es bei der Kombination von Methylcatechin plus Cimetidin keine eigentliche Wirkungsmöglichkeit des Histidin-Dekarboxylase-Hemmers an der bereits durch Cimetidin supprimierten Parietalzelle gibt.

Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom sind in 60 bis 80 % der Fälle als Malignomkranke anzusehen, d. h., daß es bei diesen Patienten zur Metastasierung des Primärtumors kommt. Die Therapie der Wahl wäre eigentlich die der chirurgischen Resektion des Tumors. Die Gastrinome sind jedoch häufig sehr kleine, im Pankreas oder Duodenum vorkommende Tumore. Ihre Lokalisation ist somit erschwert. Folglich bleibt oft als Therapiekonzept die Symptombehandlung, d. h. eine Gastrektomie oder eine Magensäuresuppression mittels medikamentöser Therapie.

Die exzessive Hypersekretion von Magensäure bei Zollinger-Ellison-Patienten bedingt zahlreiche, z. T. lebensbedrohende Komplikationen: Ulkusperforation, unstillbare Blutungen, narbige Obstruktion, starke Durchfälle. Die früher häufig durchgeführte totale Gastrektomie stellte die einzige Therapiemöglichkeit dar, um die übermäßige Magensäuresekretion mit ihren assoziierten Komplikationen zu reduzieren. Seit Einführung der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten steht eine wirksame konservative Medikation zur Verfügung, um eine meist ausreichende Säurereduktion zu erreichen (über die effektivere Therapie mit Omeprazol: siehe unten).

Die Einzelsubstanzen Ranitidin und Pirenzepin sind in zahlreichen Studien auf ihre jeweiligen säuresupprimierende und ulkusabheilende Wirksamkeit untersucht worden. Ranitidin ist auf molarer Basis 4- bis 10fach so wirksam wie Cimetidin: in der Reduktion der pentagastrinstimulierten (38, 37, 89, 159) oder histaminstimulierten Säure (83, 19) wie auch der durch Scheinfütterung oder einer Mahlzeit stimulierten Säure (83). Auch bei Patienten mit Duodenal-

ulzera ist eine deutliche Reduktion der Pentagastrin-(130), der Histamin- oder Mahlzeit-stimulierten (81) Magensäuresekretion nachgewiesen worden. Die 24 h-Magensäure und die nächtliche Säureproduktion können durch Ranitidin signifikant reduziert werden (130, 25). Der starke Hemmeffekt von Ranitidin und seine relativ lange Wirksamkeit erlauben eine nur zweimal tägliche Dosis von 150 mg. Unter dieser Dosierung weisen WALT et al. (173) einen signifikanten Unterschied in der Säurereduktion gegenüber einer Dosierung von 1000 mg Cimetidin nach (69 % Reduktion gegenüber 48 %).

Eine beschleunigte Duodenalulkus-Abheilung können CHATTERIJ et al. (25) mit einer Dosierung von zweimal täglich 150 mg und LANGMAN (88) sogar mit einer zweimal täglichen Gabe von 100 mg Ranitidin erreichen. Studien von DOBRILLA et al. (36) und BARBIER et al. (3) belegen diesen Effekt bei einer Tagesdosis von 200 mg der Substanz, zum einen auf 4 Dosierungen zum anderen auf zwei verteilt.

Daß Pirenzepin wirksam die basale und stimulierte Magensäuresekretion zu hemmen vermag, belegen etliche Studien, Säurestimulationen durch Pentagastrin (12, 23, 41, 49, 50, 72, 73, 52) Histamin (43), Insulin-Hypoglykämie (12, 41, 72), Carbachol (66), Scheinfütterung (82, 162, 163), elektrische Vagusstimulation (49) und Nahrung (101, 14, 118) lassen sich durch die Substanz wirksam unterdrücken. Der säurehemmende Effekt wird hauptsächlich durch eine Verminderung des Sekretionsvolumens bedingt (49, 73, 48).

Bei einer Dosierung von 100 bis 150 mg/die ist die Abheilungsrate des Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi signifikant gegenüber Placebo erhöht (124, 2, 34, 119, 59, 94, 35, 57). Vergleichende Studien (57, 13, 60, 44, 116) von 100 bis 150 mg Pirenzepin/die zeigen einen gleichen ulkusabheilenden Effekt wie 1000 bis 1200 mg Cimetidin/die. Werden Pirenzepin und Ranitidin in ihrer Wirksamkeit verglichen, so zeigt sich, daß 100 - 150 mg Pirenzepin/die equieffektiv

zu 300 mg Ranitidin/die ist (131). VEZZADINI et al. (167) sowie CHELI und GIOCOSA (27) belegen in zwei Studien, daß 50 mg Pirenzepin/die über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten verabreicht die gleiche Wirksamkeit hat, um das rezidivierende Auftreten von Duodenalulzera zu verhindern, wie eine tägliche Dosis von 400 mg Cimetidin bzw. 150 mg Ranitidin. Dies konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden.

Pirenzepin wird in der Kombination mit einem Histamin- H_2 -Rezeptorenblocker verabreicht, da für die kombinierte Anwendung ein synergistischer Effekt nachgewiesen worden ist (102). Werden Pirenzepin und Cimetidin kombiniert, so wiesen BONFILS et al. (20) und SCHOLTEN et al. (148) einen additiven Effekt dieser Kombination nach. LONDONG et al. kombinieren Pirenzepin mit Cimetidin (102) und Ranitidin (103) und erreichen damit eine nahezu vollständige Säuresuppression bei Peptonstimulation. Diese experimentellen Ergebnisse legen eine synergistische Wirksamkeit beider Komponenten nahe. In weiteren Untersuchungen von LONDONG et al. (107) werden equieffektive Dosierungen von Pirenzepin und Ranitidin definiert. Reduzierte Dosis-Kombinationen unterdrücken den Säureausstoß stärker als die einzelnen equieffektiven Dosen der Einzelsubstanzen. Dies kann als weiterer schlüssiger Beleg für einen potenzierenden säuresupprimierenden Effekt der Kombination angesehen werden. Die Ergebnisse in unserer Studie an drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom, die mit 50 mg Pirenzepin plus 300 mg Ranitidin behandelt werden, zeigen ebenso eine vollständige Säuresuppression. Zwei der drei Patienten weisen unter Placebo dreistündige Sekretionsraten von deutlich über 100 mmol H^+ /3 h auf, mit 15-Minuten-Fractionen von über 16 mmol H^+ , die erfolgreich durch die Kombination beider Medikamente auf Null mmol H^+ /3 h unterdrückt werden. Die relativ niedrige Sekretionsmenge des Patienten H. G. ist darauf zurückzuführen, daß der Patient nach Billroth-II magenoperiert worden ist (siehe Abbildung 10).

Unter Medikation fällt die Eiweißkonzentration der Magensaft-Pepton-Lösung langsamer ab als unter Placebo (siehe Abbildung 11). Diesen Effekt deuten wir als reduzierte Volumensekretion des Magens unter Medikation. - Eine Stimulation der Gastrinfreisetzung (siehe Tabelle 7) ist durch die Peptonstimulation nicht nachzuweisen. Ebenso findet sich keine medikamentös bedingte Gastrinwertveränderung. Eine Veränderung des Serumgastrinverhaltens ist jedoch auch nicht zu erwarten, da bei den Gastrinompatienten eine autonome Regulation der Gastrinsekretion vorliegt.

BONFILS et al. (20) und MIGNON et al. (117) haben ebenso Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom mit einer Kombination von Cimetidin und Pirenzepin mit Erfolg und geringen Nebenwirkungen behandelt. Weder die Einzelsubstanz noch die Kombination der antisekretorischen Substanzen haben Einfluß auf den ursächlichen neoplastischen Prozeß der Erkrankung. Ebenso wenig läßt sich hierdurch die Tumorphiliferation beeinflussen. Der positiv wirksame Einfluß der Kombinationsbehandlung zeigt sich bei den säureinduzierten Nebenwirkungen, wie oben aufgezählt. Jedoch ist von großem Vorteil für die Patienten, daß ihnen in den meisten Fällen ein operativer Eingriff - mit seinem eigenen Risiko - erspart bleiben kann (114).

In unseren Versuchen ist die Wirksamkeit der Kombination von Ranitidin plus Pirenzepin nur über drei Stunden gemessen worden. Um eine exakte Aussage über die längerfristige Wirkung der Kombination auf die Magensäuresekretion zu erhalten, müßte die Säuresekretion über einen längeren Zeitraum gemessen werden, z. B. mittels einer 24-Stunden-pH-Metrie. Als Hinweis auf die gute Wirksamkeit der Ulkus-Prophylaxe mit der kombinierten Anwendung von Ranitidin plus Pirenzepin mag die mehrjährige Rezidivulcus-Freiheit der genannten Zollinger-Ellison-Patienten bei subjektivem Wohlbefinden dienen.

Die Indikation für die Kombinationsbehandlung von Hista-min-H₂-Rezeptor-Antagonisten mit Pirenzepin sind neben dem Zollinger-Ellison-Syndrom die schwere Reflux-Ösophagitis, die Prophylaxe einer Streßulkusblutung bzw. einer akuten gastroduodenalen Blutung und die Therapieversager bei Einzeltherapie mit einem der beiden Medikamente (LONDONG, 105).

Die Pilotstudie mit an drei Probanden oral verabreichtem Mexiprostil wird einer Hauptstudie mit acht Probanden vorangestellt (159), um vorherige Informationen im Sinne einer Dosisfindung zu erlangen. Den dosisabhängigen säure-supprimierenden Effekt von Prostaglandin-E₂-Analoge haben DONALD et al. (39) und KONTUREK et al (80) 1976 nachgewiesen. Gleichzeitig kann in diesen Studien ein Hemmeffekt auf die gastrale Volumensekretion nachgewiesen werden. Die basale und pentagastrinstimulierte Säuresekretion ist in früheren Studien beim Tier (145) und Menschen (15, 173, 152) in einer Dosis zwischen 600 und 1000 µg Mexiprostil signifikant gehemmt worden. Die basale Säuresekretion ist durch einmalige Gabe von 600 und 1000 µg der Substanz um 40 % bzw. 70 % reduziert worden.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie und der später durchgeführten Hauptstudie (159) belegen eine deutlich reduzierte Säurereduktion, die eine Dosisabhängigkeit oberhalb 400 µg nahelegt. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung läßt sich auf Grund der geringen Fallzahl in der Pilotstudie nicht sicher nachweisen. Bei der in der placebokontrollierten Hauptstudie (159) angewandten niedrigsten Dosierung von 200 µg des Prostaglandin-E₁-Analogons läßt sich eine signifikante Reduktion der peptonstimulierten Säuresekretion nachweisen. Die unter Placebo gemessene mittlere dreistündige Säuresekretion von $63,3 \pm 8,5$ mmol H⁺ wird durch 200 µg Mexiprostil auf $48 \pm 7,6$ mmol H⁺/3 Stunden und durch 400 µg auf $46,2 \pm 6,4$ H⁺/3 Stunden reduziert. Somit reduzieren 200 und 400 µg der Substanz die peptonstimulierte Gesamtsäuresekretion mit 27 und 24 % in drei Stunden nahezu identisch.

Durch 800 µg wird jedoch eine fast doppelte Reduktion um 48 % bewirkt; bei acht Probanden wird eine mittlere dreistündige Gesamtsäure von $36,5 \pm 5,9$ mmol H^+ gemessen.

Die säuresupprimierende Wirkung der Substanz ist zeitlich limitiert (siehe Abbildung 12), in der ersten Stunde der Peptonstimulation wird die Säurebildung um ca. 50 % bei einer Dosierung von 200 und 400 µg Mexiprostil gehemmt, um ca. 70 % nach 800 µg (159). In der zweiten Stunde fällt diese Rate deutlich auf ca. 20 % unter den beiden niedrigen Dosierungen und auf ca. 50 % nach 800 µg ab. In der dritten Stunde fällt dieser Hemmeffekt auf ca. 10 bzw. 20 % ab. Bis zum Zeitpunkt 195 min nach dem Versuchsbeginn kommt es in allen Dosierungen zu einem signifikanten säuresupprimierenden Effekt.

Die Substanz scheint keinen Einfluß auf die Volumensekretion des Magens zu haben, da die Proteinkonzentration unter Medikation einen gleichen konstanten Konzentrationsabfall aufweisen wie unter Placebogabe (siehe Abbildung 13).

In der vorliegenden Pilotstudie wie auch in der Hauptstudie (159) läßt sich ein schwacher Einfluß auf das Gastrinverhalten nachweisen. Es zeigt sich ein Trend, daß die Dosierung 400 und 800 µg Mexiprostil den poststimulatorischen Gastrinanstieg dosisabhängig reduzieren (siehe Abbildung 12). Dieser Effekt ist im besonderen während der ersten Stunde nach Peptonstimulation nachzuweisen. Im weiteren Stimulationsverlauf ist kein Unterschied gegenüber Placebo mehr nachweisbar. In der Hauptstudie hatte Mexiprostil in der Dosierung 200, 400 und 800 µg einen dosisabhängigen gastrinsupprimierenden Effekt, der jedoch keine Signifikanz erlangt (159). Der zeitliche Verlauf der hemmenden Wirkung auf die peptonstimulierte Säureproduktion und Gastrinfreisetzung läßt daran denken, daß Mexiprostil indirekt über seinen Einfluß auf das Gastrinverhalten die Säuresekretion reduziert. Diese Hypothese wird jedoch durch die geringgradigen Gastrinveränderungen relativiert. KONTUREK et al.

(80) haben schon 1976 von einem hemmenden Einfluß der synthetischen Prostaglandine auf den Serum-Gastrinanstieg nach Nahrungsmittelstimulation hingewiesen.

Die Substanz ist von allen Probanden während und nach der Pilot- und Hauptstudie (159) gut vertragen worden. Die von vier Probanden geäußerten Begleiterscheinungen von mildem Durchfall sind auch in anderen Studien mit der gleichen Stimulationsmethode beschrieben worden (103). Sie sind auf die Hyperosmolarität der Peptonlösung zurückzuführen, die während des Versuchs transpylorisch verloren geht. Die hämatologischen und biochemischen Parameter, die bei jedem Probanden vor und nach der Studie bestimmt worden sind, zeigen keinen auffälligen Unterschied auf.

Die klinische Effektivität von Prostaglandin-Analoga in der Ulkusbehandlung ist von einigen Autoren untersucht worden. In einer doppelblind angelegten Studie belegen GIBINSKI et al. 1977 (58) und in einer multizentrischen Studie VANTRAPPEN et al. 1980 (167) eine signifikante Säurereduktion von Prostaglandin-E₂-Analoga und einen unterstützenden Effekt auf die Ulcus-duodeni-Abheilung.

Eine vergleichende Studie von P. MÜLLER et al. 1984 (120) von 200 µg/die Misoprostol, einem synthetischen Prostaglandin-E₁-Analogon und Cimetidin 4 x 300 mg/die, zeigt an Patienten mit Ulcus duodeni eine vergleichbare Ulkusabheilungsrate zwischen 50 und 60 % (endoskopisch kontrolliert) nach 4 Wochen. Eine niedrigere Einzeldosierung von 4 x 50 µg/die vermag nur ca. 30 % der Ulzera abzuheilen. Dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Misoprostol-Dosierungen legt nahe, daß es zur Abheilung von Duodenal-Ulzera einer säuresupprimierenden Dosierung bedarf. Ähnliche Ergebnisse können aus kontrollierten Studien mit Enprostil, einem weiteren Prostaglandin-E₁-Analogon, abgeleitet werden; auch hier sind zur Ulkusheilung säurehemmende Dosierungen notwendig (SEVELIUS, T.: 1984, 150).

Somit gibt es Hinweise, daß die Gabe von sogenannten "zytoprotektiven Dosen" nicht zu einer beschleunigten Ulkusabheilung führen (KOLLBERG, 1981, 74).

Tierexperimentelle Beobachtungen (86, 139, 138), nach denen niedrige, aber nicht säuresupprimierende Dosierungen von Prostaglandinen das Epithel der Magenschleimhaut von den unterschiedlichsten Schädigungen schützen können, haben diese Ulkusbeeinflussung ohne Säuresuppressionseffekt nahelegt. Es ist anzunehmen, daß es einen zytoprotektiven Effekt beim Tier gibt, dieser jedoch beim Menschen nicht nachweisbar ist.

Als zusammenfassende allgemeine Kritik an der Prostaglandin-Analoga-Anwendung ist zu sagen, daß es antisekretorischer Dosierungen zur Ulkusheilung bedarf. Mit "zytoprotektiven" Dosierungen ist eine Beschleunigung der Ulkusabheilung nicht zu erreichen. Die Abheilungsraten sind für das Ulkus duodeni aut ventriculi wahrscheinlich weniger gut als mit Ranitidin, jedoch vergleichbar gut mit denen beim Cimetidin (157, 122). Die kurze Wirkung spricht zudem für eine viermal tägliche Verabreichung als Ulkustherapeutikum, so daß Complianceprobleme auftreten können. Der Eintritt der Beschwerdefreiheit bei Ulkuskranken scheint mit Prostaglandin-Analoga signifikant später einzutreten als unter H_2 -Rezeptor-Antagonisten. Prostaglandine verursachen in säurehemmender Dosierung in einem hohen Prozentsatz Nebenwirkungen z. B., in bis zu 20 % der Fälle Diarrhoe mit abdominellen Krämpfen (165). Frauen im gebärfähigen Alter sind von der Anwendung dieser Medikation wegen Abortgefahr durch Uteruskontraktion ausgeschlossen.

Der von MÜLLER und SIMON (120) angedeutete Indikationsbereich der Ulkusrezidivprophylaxe und die Anwendbarkeit vor allem bei Rheumapatienten, die häufig einer chronischen Medikation nicht-steroidaler Antirheumatika ausgesetzt sind, gilt es intensiver für die Prostaglandin-Analoga-Anwendung zu erforschen. Die bisher noch enttäuschenden

Erfahrungen rechtfertigen die weitere Suche nach wirksameren, eventuell nebenwirkungsärmeren Prostaglandinen.

Die vorliegende Sekretionsstudie mit Omeprazol zeigt, daß die oral verabreichte Substanz einen dosisabhängigen säure-supprimierenden Effekt bei gesunden Probanden hat (siehe Abbildung 15). Die peptonstimulierte Säuresekretion wird bis zum Versuchsende, viereinhalb Stunden nach Einnahme der Kapseln, gleichbleibend deutlich gemindert. Die gewählte Höchstdosis von 90 mg Omeprazol reduziert die peptonstimulierte Säuresekretion auf $0,5 \pm 0,2$ mmol H^+ /15 min über den gesamten viereinhalbstündigen Versuchsablauf. Die gewählten Dosierungen korrelieren sowohl mit der prozentualen Säuresekretionshemmung, als auch mit den jeweiligen Plasmakonzentrationen der Substanz (siehe Abbildungen 15, 18).

Diese Ergebnisse bestätigen die von LIND et al. 1983 (98) und die von HOWDEN et al. 1984 (69) veröffentlichten Ergebnisse. LIND hat 20 und 40 mg Omeprazol in einmaliger oraler Dosierung verwandt; die pentagastrinstimulierte Säuresekretion wird signifikant für drei bis vier Tage reduziert. Nach einmaliger Gabe von 40 mg wird die Säuresekretion nach drei Tagen um 34 %, nach vier Tagen um 18 % reduziert. - In tierexperimentellen Studien (86, 90, 91, 160, 89, 93, 8) kann gezeigt werden, daß Omeprazol oral, intravenös, intraduodenal oder subkutan die basale oder stimulierte (Histamin, Pentagastrin, Urecholin) Säuresekretion dosisabhängig zu hemmen vermag.

Weil Omeprazol säureinstabil ist und bei niedrigem pH-Wert seine Wirkung verliert (132), wird es als "uncoated granules" in einer Gelatine kapsel und zusammen mit einer Bikarbonatlösung oral verabreicht. Da die Peptonstimulation erst 70 min nach Einnahme der Bikarbonatlösung erfolgt, kann eine Neutralisation der Magensäure bei Beginn der intragastralen Titration ausgeschlossen werden. Die Placeboexperimente zeigen normale Sekretionsraten. Die verminderte Omeprazol-Wirksamkeit nach oraler Gabe im Vergleich zur

intraduodenalen Anwendung wird mit der Instabilität bei niedrigem pH-Wert und daraus resultierender verminderter systemischer Bioverfügbarkeit begründet (92).

Die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Omeprazol zeigt nach rascher Resorption einen Maximalwert bei 20 bis 30 min. Die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) der Substanz ist abhängig von seiner galenischen Zubereitung (68, 133, 105, 107): weniger als 20 min bei einer OmeprazolLösung, die zusammen mit Bikarbonat verabreicht wird (137), ca. 30 min bei verkapselter "uncoated granula" (106), zwischen zwei und fünf Stunden bei verkapselter "enteric granula" (68, 133). Nach erreichtem Maximalwert fällt die Plasmakonzentration rasch bis zum Versuchsende und zeigt selbst nach der Maximaldosis von 90 mg der Substanz nur noch $0,35 \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt in dieser Studie 52 ± 6 min. Die rasche Plasmaelemination der Substanz mit einer Plasmahalbwertszeit von 52 ± 6 min korreliert gut mit von anderen Autoren (98, 133, 137) gemachten Untersuchungen, deren ermittelte Halbwertszeiten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden liegen. 280 min nach oraler Gabe ist eine deutliche Säuresekretionshemmung bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen zu beobachten. Omeprazol zeigt somit einen langfristig säuresupprimierenden Effekt, der dann nicht mit der Plasmakonzentration der Substanz korreliert. Dieses Verhalten erklärt sich dadurch, daß Omeprazol von der Parietalzelle aufgenommen und von dort deutlich langsamer eliminiert wird als aus dem Blut. Untersuchungen an Mäusen zeigen, daß ^{14}C -radioisotopenmarkiertes Omeprazol 16 h nach i.v.-Bolusinjektion nur noch in den Parietalzellen der Magenschleimhaut gefunden wird (65). Diese Radioaktivität läßt sich durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an den sekretorischen Oberflächen und deren unmittebaren Nachbarschaft und den Tubulovesikeln der sekretorischen Kanäle lokalisieren (64).

Die gastrische Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase) wird von GANSER und FORTE 1973 (54) und SACCOMANI et al. 1979 (140) als relativ parietalzellspezifisch entdeckt. Als schwache Base ($pK_a = 3.97$) lagert sich Omeprazol leicht an den sekretorischen Kanälen an, welche membrangebunden einen niedrigen pH-Wert aufweisen (= pH 1; 142, 10, 22). Die Magensäure wird durch die gastrische Protonenpumpe aus den Parietalzellen sezerniert, distal des c-AMP. Da Omeprazol durch irreversible Bindung an diese Protonenpumpe die Säuresekretion hemmen kann, vermag es den Säuresekretionsprozeß in seiner wohl letzten Phase zu inhibieren (92, 65, 10). Damit wird eine Zentralstelle der H^+ -Protonensekretion blockiert und nicht selektiv eine der zumindest drei Stimulationstypen - Azetylcholin, Histamin, Gastrin.

Die basalen Gastrinwerte werden in dieser Studie bei wechselndem intragastrischen pH-Werten gemessen, während die poststimulatorischen Gastrinwerte bei konstantem pH von 5,5 im Magen bestimmt werden. Die basale Serum-Gastrinkonzentration bleibt 90 min nach Placebogabe unverändert, obgleich die Bikarbonatlösung verabreicht wird. Dagegen zeigen sich nach der Omeprazolgabe zahlenmäßig, aber nicht signifikant gestiegene Gastrinkonzentrationen (siehe Abbildung 15).

Untersuchungen von KONTUREK et al. 1984 (86) und UTLEY et al. 1985 (166) zeigen, daß es nach intragastraler Omeprazolanwendung und nach Insulinstimulation zu keinem Serumgastrinanstieg kommt. Während klinischer Kurzzeitstudien mit Omeprazolgaben von 30 oder 60 mg ein mal pro Tag für 7 bis 14 Tage weisen Probanden oder Patienten mit Duodenalulzera in Remission signifikant erhöhte Gastrinkonzentrationen im Serum auf (46, 155, 156). Bei FESTEN et al. (46) sind diese Gastrinwerterhöhungen nach Aussetzen der Omeprazolgaben spontan rückläufig. SHARMA et al. (155, 156) assoziieren die erhöhten Gastrinwerte bei Omeprazol-Dauerverabreichung mit fraglichen Parietalzellhyperplasien. Der zahlenmäßige Anstieg der ITAG ("integrated total amount of

gastrin") resultiert wohl aus dem Anstieg der basalen Gastrinkonzentration, da es zu keinem Anstieg der IGO-Werte kommt, die ja die basale Gastrinsekretion unberücksichtigt lassen. Somit zeigt sich, daß Omeprazol die Gastrinfreisetzung zu beeinflussen vermag, dieses jedoch wohl nur sekundär durch die effektive Säuresuppression (24). Im allgemeinen geht man davon aus, daß die Gastrinfreisetzung aus dem Magenantrum zum Teil vom Säuregrad im Antrum abhängig ist (172), so daß sich die Gastrinkonzentration durch die pH-Wert-Veränderung beeinflussen läßt. Zwei weitere Studien belegen jedoch gegenteilige Ergebnisse; WALAN et al. (170) zeigen positiv korrelierende säureabhängige Serumgastrinwerte bei einer Einzeldosis von 400 mg Cimetidin. Eine andere Studie von SIEWERT et al. (151) kann diese Abhängigkeit unter gleicher Dosierung nicht nachweisen, obgleich die pH-Werte auf über 6 anstiegen. Zur Abklärung der Beeinflussung von Omeprazol auf das Serumgastrin bedarf es weiterer klinischer Studien an Ulkuspatienten.

Die therapeutische Effektivität der Substanz Omeprazol ist an Ulcus duodeni-Patienten in Studien mit Dosis-Wirkungs-Beziehungen, offenen klinischen Studien und in vergleichenden Studien mit den Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin und Ranitidin untersucht worden. Die Dosis-Wirkungs-Studien zeigen, daß es bei einer Omeprazolgabe ab 20 mg täglich für 4 Wochen zu einer deutlichen und signifikanten Säurereduktion, schnellen Ulkusabheilung und deutlichen Ulkusschmerz-Befreiung kommt und die zusätzliche Antazidum-Gabe minimiert ist (31, 61, 134, 156). In offenen Studien an Patienten mit endoskopisch gesicherten/kontrollierten und symptomatischen Duodenalulcera kann die eindeutige Wirksamkeit von Omeprazol aufgezeigt werden (17, 144): mit einer täglich einmaligen Dosis von 30 bis 40 mg kommt es nach zwei Wochen zu einer 80 %igen und nach 4 Wochen zu einer 96 - 98 %igen Abheilungsrate, die endoskopisch verifiziert wird.

Vergleichende Studien von BARDHAN et al. 1985 (4), CLASSEN et al. 1985 (28), LAURITSEN et al. 1985 (96) belegen, daß die täglich einmalige Dosis von 20 bis 40 mg Omeprazol eine signifikant schnellere Heilungsrate von Duodenalulzera in den ersten zwei bis vier Wochen aufweisen wie die zweimal tägliche von 150 mg Ranitidin oder 1000 mg/die Cimetidin. Die Abheilungsrate beträgt nach 4 Wochen bei Omeprazol-Gabe 92 bis 100 %, wohingegen Ranitidin (200 bis 320 mg/die) eine Heilungsrate von 63 bis 78 %, Cimetidin (800 bis 1000 mg/die) eine von 45 bis 84 % aufweisen. Signifikante Unterschiede in der Schmerzfreiheit können durch die 20 bis 30 mg Omeprazol-Anwendung bei obigen vergleichenden Dosierungen nicht verzeichnet werden. 40 mg Omeprazol soll jedoch eine signifikante ($p < 0.05$) Schmerzreduktion aufweisen (4).

In der Behandlung von Magenulcera wirken 20 mg Omeprazol, oral verabreicht, vergleichbar wie die zweimalige Gabe von 150 mg Ranitidin. CLASSEN et al. (29) zeigen in einer multizentrischen, doppel-blind durchgeführten Studie an 184 Patienten, daß die Magenulkusabheilungsraten nach 2, 4 und 8 Wochen unter obigen Dosierungen durchaus vergleichbar sind.

Neben einzelnen Fallbeschreibungen existieren zwei klinische Studien mit der Behandlung von Omeprazol an Zollinger-Ellison-Syndrom-Patienten. LAMERS et al. (87) haben sieben Patienten, die nicht ausreichend mit Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten säuresupprimiert werden können, mit 30 bis 120 mg Omeprazol behandelt. Nach einer mittleren Behandlungszeit von 14 Monaten sind die Patienten nach 1 bis 2 Wochen symptomfrei und die peptischen Läsionen heilen nach 4 Wochen ab. MC ARTHUR et al. (113) haben ihre 11 ZES-Patienten mit 20 bis 160 mg Omeprazol/die mit vergleichbarem Resultat behandelt. Nach Absetzen der Medikation bei 5 Patienten nach mehreren Monaten ist die Säuresekretionsrate während der ersten 24 h mit 80 % reduziert; bis zum zweiten 24-Stunden-Intervall werden noch > 50 % der Säureproduktion inhibiert.

Die von den Probanden in dieser Studie angegebenen Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen während und nach der Omeprazolgabe/Peptonstimulation sind in der Tab. 17 aufgezeigt. Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerz sind methodikbedingte Begleiterscheinungen durch Nüchternheit und der langen Linksseitenlage während des Versuchs. Blähungen und die am häufigsten geäußerte Nebenwirkung weicher Stuhl nach dem Versuch und im Tagesverlauf sind vermutlich auf die hyperosmolare Peptonlösung zurückzuführen (103, 102). Diese Nebenwirkung kann auch nicht ganz durch das Absaugen des Restpeptons nach dem Versuchsende behoben werden, da es schon während des Versuchs zu Volumenverlusten durch den Pylorus kommt. Eine bakterielle Verunreinigung der Peptonlösung kann ausgeschlossen werden, da die Stimulationslösung täglich frisch angesetzt wird und nur sterilisiertes Gerät verwandt wird.

In den zitierten Studien ist Omeprazol in der einmaligen wie auch in der Kurzzeitbehandlung von guter Verträglichkeit. Die vergleichenden Studien belegen eine ähnliche Verträglichkeit wie andere antisekretorische Medikamente wie Cimetidin oder Rantidin. Wenn Nebenwirkungen aufgetreten sind, so sind sie mild und vorübergehend und nach Absetzen der Substanz reversibel (Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerz, abdominelle Koliken).

In jüngster Zeit ist bekanntgeworden, daß es bei Ratten nach zweijähriger, hoch dosierter Omeprazol-Anwendung zu Parietalzellhyperplasien gekommen ist und in einigen Fällen zu karzinoidartigen Proliferationen der Submukosa. Es wird jedoch angenommen, daß diese Veränderungen nicht durch die direkte Wirkung der Substanz selbst verursacht werden, sondern als physiologische Antwort auf die deutliche und langwährende Säuresekretionshemmung mit konsekutiver vermehrter Gastrinsekretion. Um die Aussage treffen zu können, daß Omeprazol in therapeutischen Dosen solche morphologischen Veränderungen nicht bedingt, bedarf es weitergehender Untersuchungen in klinischen Studien mit bioptischer Kontrolle der Magenmukosa.

Keinen signifikanten Einfluß zeigt die Substanz in unserer Studie auf die Schilddrüsenhormone. Anhalt, diese Parameter mit zu untersuchen, haben Toxizitätsstudien bei Hunden und Ratten gegeben (40), in denen es zu einer signifikanten T_3 -Reduktion gekommen ist.

Insgesamt zeigt sich, daß Omeprazol in einer Dosierung von 20 bis 40 mg einmal täglich ein für die Ulkusbehandlung therapeutisch wirksamer, nichtkompetitiv wirkender Inhibitor der Magensäuresekretion ist. Gewöhnlich kommt es bereits nach 2 bis 4wöchiger Anwendung zu einer gesicherten Ulkusabheilung. Eine besondere Bedeutung kann die Substanz in der Behandlung von Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom erlangen, deren übermäßige Säuresezernierung sicher und zuverlässig supprimiert werden kann.

Perorale Dosen des Histidin-Dekarboxylase-Inhibitors O-Methyl-3(+) Catechin (Zy 15029) haben bei der Testung an zwei gesunden Probanden keinen säuresupprimierenden Effekt - weder bei Akutgabe noch bei Verabreichung über drei und sechs Tage. Das Serumgastrinverhalten wird durch Methylcatechin geringgradig supprimiert. Die Sekretionsstudien werden wegen erwiesener Unwirksamkeit in einem klinisch interessant erscheinenden Dosisbereich auf zwei Probanden begrenzt.

Die Kombination von Ranitidin und Pirenzepin hemmt in therapeutischen Dosierungen vollständig die exzessive Magensäureproduktion von drei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom. Eine Stimulation der Gastrinfreisetzung ist weder durch die angewandte Peptonstimulation noch durch die Medikation gegeben. Die indirekt gemessene Volumensekretion des Magens wird unter Medikation reduziert.

Die Pilotstudie mit dem Prostaglandin- E_1 -Analogon Mexiprostil (MDL 646) an drei gesunden männlichen Probanden belegt eine reduzierende Wirkung auf die peptonstimulierte Säuresekretion, die eine Dosisabhängigkeit für 400 und 800 μg per os zeigt. Dieser Effekt scheint allerdings nur auf die erste Stunde nach Applikation begrenzt zu sein. Der peptonstimulierte Gastrinanstieg wird während der ersten Stunde nach Peptonstimulation dosisabhängig reduziert. Die Substanz wird subjektiv und objektiv gut vertragen; die Volumensekretion des Magens scheint unbeeinflusst zu sein.

Das substituierte Benzimidazol Omeprazol hemmt dosisabhängig die peptonstimulierte Säuresekretion von acht gesunden Probanden. Ein geringfügig stimulierender Einfluß auf das Gastrinverhalten ist gegenüber Placebo nicht signifikant. Die Volumensekretion des Magens scheint durch Omeprazol leicht gehemmt zu werden; eine Signifikanz gegenüber Placebo ist jedoch nicht nachweisbar. Nach rascher Resorption

hat Omeprazol bei einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 52 min. eine lange säuresupprimierende Wirkung. Omeprazol wird in dieser Studie subjektiv und objektiv gut vertragen. Es hat insbesondere in dem getesteten Dosisbereich keine thyreostatischen Wirkungen.

Literaturverzeichnis

1. ALBINUS, M., FRISCH G. and HENNINGS, G.:
Histidine decarboxylase inhibition by O-methyl-3-(+)-catechin and gastric acid secretion in the cat, Proceedings of the 11th Meeting of the European Histamine Research Society, Bled, Yugoslavia, May 9-12 (1982). Agents Actions 13 (2-3) (1983), 259 - 51.
2. BARBARA, L., BELASSO, E., BIANCHI PORRO, G. BLASI, A., CAENAZZO, E., DI FEBBO, G., DI MARIO, F., FARINI, R., GIORGI-CONCIATO, M., MANGIAMELE, A., MIGLIOLI, M., NACCARATO, R. and PETRILLO, M.: Pirenzepine in duodenal ulcer. A multicentre double-blind controlled clinical trial. Second of two parts. Scand. J. Gastroenterol., 14. Suppl. 57, (1979), 17.
3. BARBIER, P., DUMONT, A., ADLER, M.:
Evaluation en etude ouverte de la ranitidine dans la therapeutique de 40 ulcerations gastroduodenales. Acta Gastro-Enterol. Belg. 42 (1979), 268 - 274.
4. BARDHAN, K. D., BIANCHI PORRO, G., BOSE, K., HINCHLIFFE, R. F. C., LAZZARONI, M. et al.:
Comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in duodenal ulcer (DU) healing. Gut 26 (1985), A 557 - 558.
5. BARON, J. H.:
Clinical tests of gastric secretion - history, methodology and interpretation. In: J. H. Baron, Macmillan Press Ltd., London, Basingstoke (1978).
6. BARTELS, H.:
A method for the determination of creatinine in blood serum. Clin. Chem. Acta 37 (1972) 1927.
7. BARTH, H., NIEMEYER, J., LORENZ, W.:
Agents Actions 3 (1973), 138.

8. BATZRI, S., WEICHBROD, R. H., HARMON, J. W., DUBOIS, A.:
Acid secretion in a chronic awake guinea pig model: effects of omeprazole and cimetidine. Gastroenterology 86 (1984), 1022.
9. BECKER, H. D.:
Methodischer Fortschritt in der Funktionsdiagnostik des Magens: Magensekretionsanalyse, intragastrale Titration, endokrine Provokationstests. Z. Gastroenterologie 16 (1978), 118 - 125.
10. BERGLINDH, T., SACHS, G.:
Emerging strategies in the ulcer therapy: pumps and receptors. Scand. J. Gastroenterol. 20 (Suppl. 108) (1985), 7 - 14.
11. BERGLINDH, T., TAKEGUCHI, N., SACHS, G.:
Ca⁺⁺-dependent secretagogue stimulation in isolated rabbit gastric glands. Am. J. Physiol., 239 (1980), G 90 - 94.
12. BIANCHI PORRO, G., PRADER, A., PETRILLO, M. and GROSSI, M.:
Inhibition of pentagastrin- and insulin-stimulated gastric secretion by pirenzepine in healthy and duodenal ulcer subjects. Scand. J. Gastroenterol. 14, Suppl. 57 (1979), 63.
13. BIANCHI PORRO, G., PETRILLO, M., LAZZARONI, M., DAL MONTE, P. R., D'IMPERIO, N., GIULIANI PICCARI, G.:
Pirenzepine vs. cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent. Suppl. 14 (57), (1979), 59 - 62.
14. BIANCHI PORRO, G., PRADA, A., PARENTE, F., SANGALETTI, O. and LAZZARONI, M.:
The effect of pirenzepine on meal-stimulated gastric acid secretion, gastrin release and gastric emptying. Scand. J. Gastroenterol., 17, Suppl. 72 (1982), 159.

15. BIANCHI PORRO, G., LAZZARONI, M. and SASSELLA, D.:
Pilot clinical study of the
antiseecretory activity of MDL
646 after oral administration.
LP/DRC report no 321, December
15 (1983).
16. BLACK, J. W., DUNCAN, W. A. M., DURANT, C. J.,
GANELLIN, C. R. and PARSONS, E. M.:
Definition and antagonism of
histamine H_2 receptors, Nature
236 (1972), 385.
17. BLANCHI, A., ROTENBERG, A., SOULÉ, J.-C., DELCHIER,
J.-C., MORIN T. et al.: Traitement de l'ulcère duo-
dénal en poussée par l'omépra-
zole. Gastroentérologie Clini-
que et Biologique 8 (1984),
943 - 946.
18. BODEMAR, G., WALAN, A., LUNDQUIST, G.:
Food-stimulated acid secretion
measured by intragastric
titration with bicarbonate in
patients with duodenal and
gastric ulcer and in controls.
Scand. J. Gastroent. 13
(1978), 911 - 918.
19. BOHMAN, T., MYREN, J., FLATEN, O.:
The effect of the new H_2 -
receptor antagonist ranitidine
on the histamine-stimulated
gastric secretion. Hepato-
Gastroenterology 27 (1980),
73 - 78.
20. BONFILS, S., MIGNON, M., DANNE, O. and MARIA, J.:
Efficacité de traitements
anti-sécrétoires combinés
(cimetidine et pirenzepin)
dans le syndrome de Zollin-
ger-Ellison. Nouv. Presse
Med., 6 (1977), 3544.
21. BOUCLIER, M., JUNG, M. J. and GERHART, F.:
Inhibition of histamine bio-
synthesis and gastric function
in the rat, Proceedings of the
11th Meeting of the European
Histamine Research Society,
Bled, Yugoslavia, May 9 - 12
(1982).

22. BRANDSTRÖM, A., LINDBERG, P., JUNGREN, U.:
Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20 (1985) (Suppl. 108)), 15 - 22.
23. BRUNNER, H., WINTER, M. and GRABNER, W.:
Das Verhalten der Magensäuresekretion nach intravenöser Gabe von Pirenzepin und Cimetidin. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin (1979), S. 105 - 108. Editors: A. L. Blum and R. Hammer. Demeter Verlag, Gräfelfing.
24. CEDERBERG, C., EKENVED, G., LIND, T., OLBE, L.:
Acid inhibitory characteristics omeprazole in man. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20 (Suppl. 108) (1985), 105 - 112.
25. CHATTERJI, A. N.:
A double-blind and randomised placebo-controlled study of ranitidine in duodenal ulcer patients. Hepato-Gastroenterology 27 (1980), Supplement.
26. CHAUDURY, T. K., JACOBSON, E. D.:
Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. Gastroenterology 74 (1978), 58.
27. CHELI, R., GIACOSA, A.:
Prevention of duodenal ulcer relapses by means of long-term treatment with pirenzepine or ranitidine at low doses. In: Advances of Gastroenterology with the Selective Antimuscarinic Compound Pirenzepine. Editor: G. Dotevall. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1982), 246 - 250.
28. CLASSEN, M., DAMMANN, H. G., DOMSCHKE, W., HENGELS, K. J., HÜTTEMANN, W. et al.:
Kurzzeit-Therapie des Ulcus duodeni mit Omeprazol und Ranitidin. Deutsche Medizinische Wochenschrift 110 (1985), 210 - 215.

29. CLASSEN, M., DAMMANN, H. G., DOMSCHKE, W., HÜTTEMANN, W., LONDONG, W. et al.: Abheilungsraten nach Omeprazol- und Ranitidin-Behandlung des Ulcus ventriculi. Deutsche Medizinische Wochenschrift 110 (1985), 628 - 633.
30. CODE, D. F.: Reflections on histamine gastric secretion and the H₂ receptor, New. Engl. J. Med. 296 (1977), 1459.
31. COOPERATIVE STUDY: Omeprazole in duodenal ulceration: acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. British Medical Journal 289 (1984), 525 - 528.
32. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE: Optimierte Standard-Methoden. Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 8 (1970) 658; 10 (1972) 182.
33. DE MAGISTRIS, L., REHFELD, J. F.: A simple enzymatic procedure for radioimmunochemical quantitation of the large molecular forms of gastrin and cholecystokinin. Anal. Biochem. 102 (1980), 126 - 133.
34. D'IMPERIO, N., GIULIANI PICCARI, G., LEPORE, A. M., SARTI, F., DAL MONTE, P. R.: Pirenzepine in the treatment of duodenal ulcer. Scand J. Gastroenterol., 14, Suppl. 57 (1979), 41.
35. DO, D., MARTINELLI, S. and DANIOTTI, S.: Pirenzepine in duodenal ulcer. A six-week, double-blind study. Scand. J. Gastroenterol., 17, Suppl. 72 (1982), 211.
36. DOBRILLA, G., DE PRETIS, G., FELDER, M., CHILOVI, F.: Endoscopic double-blind controlled trial of Ranitidine vs placebo in the short-term treatment of duodenal ulcer. Hepato-Gastroenterol. 28 (1981), 49 - 52.

37. DOMSCHKE, W., LUX, G., DOMSCHKE, S., DEMLING, L.:
New H_2 -receptor antagonist inhibits human gastric acid secretion more strongly than cimetidine. Gut 20 (1979), 450 - 451.
38. DOMSCHKE, W., LUX, G., DOMSCHKE, S.:
Gastric inhibitory action of H_2 -antagonists ranitidine and cimetidine. Lancet 1979/I, 320 - 329.
39. DONALD, E. W., WINNAN, G., QUERTERMUS J. and TAO P.:
Effects of an orally administered Prostaglandin analogue 16, α -16-Dimethyl-Prostaglandin E_2 on human gastric secretion; Gastroenterology 69 (1975), 607 - 611.
40. EKMAN, L., HANSSON, E., HAVU, N., CARLSSON, E., LUND-
BERG, C.:
Toxicological studies on omeprazole. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20 (Suppl. 108) (1985), 53 - 69.
41. EL-SABBAGH, H. N., PRINZ, R. A., WELBOURN, R. B. and
BARON, J. H.:
Influence of intravenous pirenzepin on gastric acid and pepsin in man. Scand. J. of Gastroenterol. 15, Suppl. 66 (1980), 73.
42. ERHARDT, F., MARSCHNER, I., PICKARDT, C. R., SCRIBA,
P. C.:
Verbesserung der Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11 (1973), 381 - 387.
43. EUGENIDES, N., STOCKBRUGGER, R. W., HOBSEY, M. and
COTTON, P. B.:
Effect of two doses of pirenzepine on histamine-stimulated gastric acid secretion in man. Scand. J. of Gastroenterol., 17 Suppl. 72 (1982), 125.
44. EVREUX, M., BARTHELEMY, C., RAILLAT, A. and ROBERTI,
A.:
Pirenzepine and Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a comparative controlled trial. In: Advances in Gastroenterology with the

Selective Antimuscarinic Compound-Pirenzepine. Editor: G. Dotevall, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1982), 184 - 187.

45. FELDMAN, M.: Comparison of acid secretion rates measured by gastric aspiration and by in vivo intragastric titration in healthy human subjects. *Gastroenterology* 76 (1979), 954 - 957.
46. FESTEN, H. P. M., THIJIS, J. C., LAMERS, C. B. H. W., JANSSEN J. M. B. J., PALS G. et al.: Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 85 (1984), 1030 - 1034.
47. FORDTRAN, J. S., WALSH, J. H.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating, results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J. Clin. Invest.* 52 (1973), 645 - 657.
48. FRITSCH, W. P.: Anticholinerge Sekretionshemmung mit Atropin, Methanthelinbromid und Pirenzepin. In: *Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.* (1979) 110 - 111. Editors: A. L. Blum and R. Hammer. Demeter Verlag, Gräfelfing.
49. FRITSCH, W. P., SCHACHT, U., SCHOLTEN, T., HENGELS, K.-J., MÜLLER, J. and STRASSER, K.: Effects of cimetidine and pirenzepine on perioperative electrical vagal stimulation of gastric acid secretion. *Scand. J. of Gastroenterol.*, 15, Suppl. 66 (1980), 95.
50. GABRYELEWICZ, A., LASCEWICZ, W. and SAROSIEK, J.: The influence of various secretory inhibitors on peptic activity. *Scand. J. of Gastroenterol.*, 15, Suppl. 66 (1980), 79.

51. GÄRTNER, R., KEWINING, M., HORN, K., SCRIBA, P. C.:
A new principle of thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3) radioimmunoassay in unextracted serum using antisera with binding optima at extreme pH ranges. *J. Clin. Chem. Biochem.* 18 (1980), 571 - 577.
52. GALMICHE, J. P., LEREHOURES, E. and COLIN, R.:
Effect du pirenzepin (LS 519) sur la sécrétion gastrique acide basale et stimulée par la pentagastrine chez l'homme sain. *Med. Chir. Dig.* 9 (1980), 331.
53. GANOTE, D. P., HENNINGS, G. and LÜCKER, P. W.:
(+)-3-Methoxy-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavan (ME): A new compound to prevent gastric irritation. A gastric potential difference analysis. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 5 (1983), 489 - 494.
54. GANSER, A. L., FORTE, J. G.:
 K^+ -stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 307 (1973), 169 - 180.
55. GARBARG, M., BARBIN, J. C.:
G., RODERGAS, E., SCHWARTZ, Inhibition of histamine synthesis in brain by fluoromethylhistidin, a new irreversible inhibitor, in: *In vitro and in vivo studies*, *J. Neurochem.* 35 (1980), 1045.
56. GEDDE-DAHL, D.:
Serum gastrin response to food stimulation and gastric acid secretion in male patients with duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroent.* 10 (1975), 187 - 191.
57. GIACOSA, A., CHELI, R., MOLINARI, F. and PARODI, M. C.:
Comparison between ranitidine, cimetidine, pirenzepine and placebo in the short-term treatment of duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.* 17, Suppl. 72 (1982), 215.

58. GIBINSKI, K., RYBICKA, J., MIKOS, E. and NOWAK, A.:
Double-blind clinical trial on
gastroduodenal ulcer healing
with prostaglandin E₂ ana-
logues. Gut, 18 (1977), 636 -
639.
59. GIBINSKI, K., GABRYELEWICZ, A., NOWAK, A., HASIK, J.
and MARLICZ, K.:
Healing rate and rapidity of
healing in pirenzepinetreated
gastric and duodenal ulcers.
In: Advances in Gastroentero-
logy with the Selective Anti-
muscarinic Compound-Pirence-
pine. Editor: G. Dotevall.
Excerpta Medica, Amsterdam,
Oxford, Princeton (1982),
179 - 183.
60. GIGER, M., GONVERS, J. J., WEBER, K. B., SONNENBERG,
A., BIRCHLER, R., MATTLE, W., HOFSTETTER, J. R. and
BLUM, A. L.:
Therapie des Ulcus duodeni mit
Cimetidin, Pirenzepin und
Placebo. Bericht über eine
doppelblinde, randomisierte
Studie. Schweiz. Med. Wochen-
schr. (1979), 109, 617.
61. GUSTAVSSON, S., ADAMI, H.-O., LOOF, L., NYBERG, A.,
NYREN, O.:
Rapid healing of duodenal
ulcers with omeprazole. Lancet
2 (1983), 124 - 125.
62. HAMMER, R., GIACHETTI, A.:
Selektive muscarinic receptor
antagonists. Trends Pharmacol.
Sci. 5 (1984), 18 - 20.
63. HECTOR, R. M.:
Improved technique of gastric
aspiration. Lancet I (1968),
15 - 16.
64. HELANDER, H. F., SMOLKA, A., RAMSAY, C.-H., SACHS, G.,
FELLENIS, E.:
Localization of gastric K⁺-H⁺-
ATPase. Hepato-Gastroentero-
logy 30 (1983), 74.
65. HELANDER, H., RAMSAY, C.-H., REGARDH, C.-G.:
Localization of omeprazole and
metabolites in the mouse.
Scandinavian Journal of Ga-
stroenterology 20 (Suppl. 108)
(1985), 95 - 104.

66. HELLER, G., KARN, U., NEUBAUER, M., ALTHOFF, P. H. and SCHOFFLING, K.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Pirenzepin (Gastrozepin®), einem neuen Sekretionshemmer. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 84 (1978), 991.
67. HORN, K., KUBICZEK, T., PICKARDT, C. R., SCRIBA, P. C.: Thyroxinbindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin. Wochenschr. 55 (1977), 881 - 894.
68. HOWDEN, C. W., MEREDITH, P. A., FORREST, J. A. H., REID, J. L.: Oral pharmacokinetics of omeprazole. European Journal of Clinical Pharmacology 26 (1984), 641 - 643.
69. HOWDEN, C. W., FORREST, J. A. H., REID, J. L.: Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. Gut 25 (1984), 707 - 710.
70. HUSZTI, Z., PIK, K. and FRENKL, R.: Induction of Gastric Histamine Synthesis by H_2 -Receptor Antagonists: Potentiation of their Antisecretory Activity by Histidine Decarboxylase Inhibitors; Agents and Actions, 10/4 (1980), 302 - 308.
71. ISENBERG, J. I.: H_2 receptor antagonists in the treatment of peptic ulcer, Ann. Inter. Med. 82 (1976), 286.
72. JAUP, B. H., STOCKBRUGGER, R. and DOTEVALL, G.: The effect of pirenzepine on basal pentagastrin- and insulin-stimulated gastric secretion in patients with peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol. 14 (1979), 621.
73. JAUP, B. H., STOCKBRUGGER, R. W. and DOTEVALL, G.: Comparison of the action of pirenzepine and L-hyoscyamine on gastric acid secretion and other muscarinic effects. Scand. J. of Gastroenterol. 15, Suppl. 66 (1980), 89.

74. KOLLBERG, B., JOHANNSON, C., SLEZAK, P.:
Duodenal ulcer healing with
prostaglandin E₂. Gastroen-
terology 80 (1981), A 1195.
75. KOLLONITSCH, J., PATCHETT, A. A., MARBURG, S., MAX-
COCK, A. L., PERKINS, L. M., DOLDOURAS, G. A., DUGGAN,
D. E. and ASTER, S. D.: Selective inhibitors of bio-
synthesis of aminergic neuro-
transmitters, Nature 274
(1978), 906.
76. KONTUREK, S. J., BIERNAT, J., GRZELEC, T.:
Inhibition by secretin of the
gastric acid responses to
meals and to pentagastrin in
duodenal ulcer patients. Gut
14 (1973), 842 - 846.
77. KONTUREK, S. J., BIERNAT J., OLESKY, J.:
Serum gastrin and gastric acid
response to meals and various
pH levels in man. Gut 15
(1974), 526 - 530.
78. KONTUREK, S. J., BIERNAT, J., OLESKY, J., REHFELD, J.
F., STADIL, F.:
Effect of atropine on gastrin
and gastric acid response to
peptone meal. J. Clin. Invest.
54 (1974), 593 - 597.
79. KONTUREK, S. J., BIERNAT, J., KWIECIEN, N., OLESKY,
J.:
Effect of glucagon on meal-
induced gastric secretion in
man. Gastroenterology 68
(1975), 448 - 454.
80. KONTUREK, S. J., KWIECIEN, N., OLESKY, J., SITO, E.,
ROBERT, A.:
Comparison of methylated PGE₂
analogues given orally in the
inhibition of gastric respon-
ses to pentagastrin and pep-
tone meal in man. Gastroen-
terology, 70 (1976), 683 -
687.
81. KONTUREK, S. J., OBTULOWICZ, W., KWIECIEN, N. et al.:
Comparison of Ranitidine and
Tagamet in the inhibition of
histamine and meal induced
gastric secretion in duodenal
ulcer patients. Gut 21 (1980),
181 - 186.

82. KONTUREK, S. J., OBTULOWICZ, W., KWIECIEN, N., DOBRZANSKA, M., SWIERCZEK, J., KOPP, B. and OLESKY, J. (1980): Effects of pirenzepine and atropine on gastric secretory and plasma hormonal responses to sham-feeding in man. Scand. J. of Gastroenterol., 15, Suppl. 66 (1980), 63.
83. KONTUREK, S. J., OBTULOWICZ, W., KWIECIEN, N., KOPP, B., OLESKY, J.: Kinetics and duration of action of ranitidine on gastric secretion and its effects on pancreatic secretion in duodenal ulcer patients. Scand. J. Gastroent., 16, Suppl. 69 (1981), 91 - 97.
84. KONTUREK, S. J. et al.: Antisecretory and Protective Effects of 3-O-Methyl-Catechin (Zy-15029), a Specific Inhibitor of Histidine Decarboxylase, in Animal and in Man. Gastroenterology, 84, No. 5 (1983), 1213.
85. KONTUREK, S. J., CIESZKOWSKI, M., KWIECIEN, N., KONTUREK, J. M. TASLER, J. et al.: Effect of omeprazole, a substituted benzimidazole, on gastrointestinal secretions, serum gastrin, and gastric mucosal blood flow in dogs. Gastroenterology 86 (1984), 71 - 77.
86. KONTUREK, S. J., CIESKOWSKI, M., KWIECIEN, N., KONTUREK, J., TASLER, J. et al.: Effect of omeprazole, a substituted benzimidazole, on gastrointestinal secretions, serum gastrin, and gastric mucosal blood flow in dogs. Gastroenterology 86 (1984), 71 - 77.
87. LAMERS, C. B. H. W., LIND, T., MOBERG, S., JANSEN, J. B. M. J., OLBE, L.: Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. New England Journal of Medicine 310 (1984), 758 - 761.
88. LANGMAN, M. J. S.: Ranitidine and famotidine for duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent. 16, Suppl. 69 (1981), 115 - 116.

89. LARSEN, K. R., MAAS, V. A., CARLSSON, E.:
The effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on pentagastrin-stimulated blood flow and oxygen consumption in the ex-vivo canine gastric chamber. *Gastroenterology* 86 (1984), 1153.
90. LARSON, G. M., SULLIVAN, H. W.:
Omeprazole, a long-lasting inhibitor of gastric secretion. *Journal of Surgical Research* 36 (1984), 503 - 507.
91. LARSSON, H., CARLSSON, E., JUNGREN, U., OLBE, L., SJOSTRAND, S. E. et al.:
Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* 85 (1983), 900 - 907.
92. LARSSON, H., MATTSON, H., SUNDELL, G., CARLSSON, E.:
Animal pharmacodynamics of omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 20 Suppl. 108 (1985), 23 - 26.
93. LARSSON, H., CARLSSON, E., HAKANSSON, R., MATTSSON, H., SUNDLER, F.:
Relation of plasma gastrin concentrations and oxyntic mucosal ECL density during inhibition of gastric acid secretion in the rat. *Gut* 26 (1985), A 558.
94. LAUGIER, R., SAHEL, J., SARLES, H., BOISSON, E. et al.:
Pirenzepine versus Placebo in the treatment of duodenal ulcer. In: *Advances in Gastroenterology with the selective Antimuscarinic Compound-Pirenzepine*. Editor: G. Dotevall, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1982), 177 - 178.
95. LAULE, H., LÜCKER, P. W., ALTMAYER, P., ELTON, M. A.:
Gastric potential difference as a model in clinical pharmacology: Assessment of gastric mucosal response to aspirin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22 (1982), 147.

96. LAURITSEN, K., RUNE, S. J., BYTZER, P., KELBACK, H., JENSEN, G. K. et al: Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. New England Journal of Medicine 312 (1985), 958 - 961.
97. LEWIN, M. J. M.: Belegzellrezeptoren der Säuresekretion. In: K.-H. Holtermüller, J.-R. Malagelada, P. Herzog, Pathogenese und Therapie der Ulkuserkrankung, Excerpta Medica (1981), Amsterdam, Oxford, Princeton, 105 - 116.
98. LIND T., CEDERBERG, C., EKENVED, G., HAGLUND, U., OLBE, L.: Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor - on pentagastrin stimulated acid secretion in man. Gut 24 (1983), 270 - 276.
99. LIPPERT, B., BEY, P., DORSSELAER, V., VEVERT, J. P., DANZIN, C., RIBEREAU-GAYON, G. and JUNG, M. J.: Selective irreversible inhibition of mammalian histidine decarboxylase by α -chloromethylhistidine, Agents and Actions 9 (1979), 38.
100. LONDONG, W., GEIER, E., FEIFEL, G., FORELL, M. M.: Hypoglykämie-induzierte Gastrinfreisetzung nach Vagotomie. Z. Gastroenterologie 13 (1975), 418 - 423.
101. LONDONG, W., LONDONG, V., PRECHTL, R. and EVERSMAHN, T.: Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkung auf Pepton-stimulierte Säuresekretion und Serumgastrin des Menschen. In: die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin (1979), 75 - 82. Editors: A. L. Blum and R. Hammer. Demeter-Verlag, Gräffelfing.
102. LONDONG, W., LONDONG, V., PRECHTL, R. et al.: Interactions of cimetidine and pirenzepine on peptone-stimulated gastric acid secretion in man. Scand. J. Gastroenterol. (Suppl. 66) 15 (1980), 103 - 112.

103. LONDONG, W., LONDONG, V., RUTHE, C., WEIZERT, P.:
Complete inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by combined application of pirenzepine and ranitidine. Gut 22 (1981), 542 - 548.
104. LONDONG, W.:
Untersuchungen zur Gastrin-diagnostik und zur Pharmakotherapie der peptischen Ulkuskrankheit. Habilitationsschrift zur Erlangung des Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1981).
105. LONDONG, W., LONDONG, V.:
Pirenzepine for peptic ulcer. In: Receptor Update Symposium, 1982, Sydney; Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series No 13 (1982).
106. LONDONG, W., LONDONG, V., CEDERBERG, C., STEFFEN, H.:
Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. Gastroenterology 85 (1983), 1373 - 1378.
107. LONDONG, W., BOZLER, G., EBERL, H., GUGLER, R.,
LONDONG, V., PÖCH, G.:
Interactions of pirenzepine and ranitidine in man - pharmacodynamic secretory studies. Trans Pharmacol Sci. 1986, Suppl. Febr., 89.
108. LORENZ, W., KUSCHE, J., BARTH, H., MATHIAS, Ch.:
Action of several flavonoids on enzyme of histidine metabolism in vitro, in: CZ. Maslinski, Histamine Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg, Pennsylvania (1973), 265.
109. LOWEG, Ch., BECKER, H. D., DEGENHARDT, T.:
Untersuchungen zur intragastralen Titration beim Menschen. Z. Gastroenterologie 83 (1982), 193 - 198.

110. LUX, G., LUX, E., WEINGART, J., OTTENJANN:
Intragastrale Titration.
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976),
S. 1000, 1002.
111. MAUDSLEY, D. V., KOBAYASHI, Y., WILLIAMSON, E. and
BVAIRD, L.:
Stimulation of Histidine
Decarboxylase by Burimamide in
the Rat Glandular Stomach,
Fed. Proc. 32 (1973), 808.
112. MAUDSLEY, D. V., KOBAYASHI, Y., BOVAIRD, L. and ZEI-
DEL, M.:
Effect of H_2 -receptor Anta-
gonist on Histidine Decarbo-
xylase Activity in Rat Gastric
Mucosa. Biochem. Pharm. 23
(1974), 2963 - 2968.
113. MC ARTHUR, K. E., COLLEN, M. J., MATSON, P. N.,
CHERNER, J. A., HOWARD, J. M. et al.:
Omeprazole: effective, con-
venient therapy for Zollin-
ger-Ellison syndrome. Gastro-
enterology 88 (1985), 939 -
944.
114. MC CARTHY, D. M.:
Report on the United States
Experience with cimetidine in
Zollinger-Ellison syndrome and
other hypersecretory states.
Gastroenterology 74 (1978),
453-8.
115. MC GUIGAN, J. E.:
A Consideration of the Adverse
Effects of Cimetidine Gastro-
enterology 80 (1981), 181 -
192.
116. MEUNIER, P., MARTIN, F., WILLIAMS, C. N., POLESKI, M.
and REILLY, P. A.:
Double-blind comparison of
pirenzepine and cimetidine in
the short-term treatment of
duodenal ulcer: an interim
report. In: Advances in Gastro-
enterology with the selective
Anti-muscarinic Compound
Pirenzepine. Editor: G. Dote-
vall. Excerpta Medica, Amster-
dam, Oxford, Princeton (1982),
232 - 237.
117. MIGNON, M., VALLOT, T., GALMICHE, J. P., DOPAS, J. L.
and BONFILS, S.:
Interest of a combined anti-
secretory treatment, cimetidine and pirenzepine in the
management of severe forms of
Zollinger-Ellison-syndrome.
Digestion, 20 (1980), 56.

118. MIGNON, M., VATIER, J., BAUER, P. and BONFILS, S.:
Effect of pirenzepine on meal-stimulated acid secretion and gastrin release in normal man. Scand. J. Gastroenterol., 17, Suppl. 72 (1982), 145.
119. MORELLI, A., PELLI, A., NARDUCCI, F., SPADACINI, A.:
Pirenzepine in the treatment of gastric ulcer. A double-blind short-term clinical trial. Scand. J. Gastroenterol. 14, Suppl. 57 (1979), 51.
120. MÜLLER, P., SIMON, B.: Prostaglandine in der Behandlung der Ulcus-duodeni-Krankheit. DMW, 109. Jg., (1984), 640.
121. MURRAY, H. S., STROTTMAN, M. P., COOKE, A. R.:
Effect of several drugs on gastric potential difference in man, Br. Med. J. (I) 19 (1974), 19 - 21.
122. NICHOLSON, P. A.:
A comparison between misoprostol and cimetidin in the treatment of outpatients with acute duodenal ulcers. In: Prostaglandines in gastroenterology: focus on misoprostol. Macclesfield: Professional Postgraduate Services, 23 (1984).
123. OLBE, L., BERGLINDH, T., ELANDER, B., HELANDER, H., FELLENIUS, E. et al.:
Properties of a new class of gastric acid inhibitors. Scand. J. Gastroenterol. 14 (Suppl. 55) (1979), 131 - 135.
124. OSSELLADORE, D., CHIERCHIETTI, S. M., NORBERTO, L. and VIBELLI, C.:
Pirenzepine (LS 519) in severe duodenal ulcer and in gastric ulcer. A double-blind clinical trial. Scand. J. Gastroenterol., 14, Suppl. 57 (1979), 33.
125. PARMA, N. S. and HENNINGS, G.:
Gastric anti-ulcer activity of 3-methoxy-5,7,3'4'-tetrahydroxyflavan, a specific histidine decarboxylase inhibitor, European J. Pharmacol. 69 (1981), 25 - 32.

126. PARMAR, N. S. and GHOSH, M. N.:
Gastric anti-ulcer activity of methyl-3-(+)-catechin, in: Studies in Organic Chemistry Vol 11, Flavonoids and Bioflavonoids, eds. L. Farkas, M. Gabor, F. Kallay and H. Wagner Elsevier Scientific Publishing Company, New York (1982), 513.
127. PARMA, N. S. and HENNINGS, G.:
The Gastric anti-ulcer Activity of 3-methoxy-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavan, a specific Histidine decarboxylase inhibitor, Cimetidine, a Histamine H₂-Receptor antagonist, and their combination in restraint and pylorus ligated rats (1982), unveröffentlichte Beobachtungen.
128. PARMAR, N. S.:
The gastric anti-ulcer activity of Naringenin, a specific Histidine decarboxylase inhibitor, Int. J. Tiss. Reac., 5 (1983), 415 - 420.
129. PARMAR, N. S. and M. N. GHOSH:
Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidin decarboxylase inhibitor, Eur. J. Pharmac. 69 (1981), 25.
130. PEDEN, N. R., SAUNDERS, J. H. B., WORMSLEY, K. G.:
Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine. Lancet 1979/I, 690 - 692.
131. PETRILLO, M., LAZZARONI, R., PRADA, A., DANIOOTTO, S., PORRO, G. B.:
A controlled trial of pirenzepine vs. carbenoxolon in the treatment of gastric ulcer: preliminary results. In: Advances of Gastroenterology with the Selective Anti-Muscarinic Compound Pirenzepine. Editor: G. Dotevall. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1982), 205 - 211.

132. PILBRANT, A., CEDERBERG, C.:
Development of an oral formulation of omeprazole. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20 (Suppl. 108) (1985), 113 - 120.
133. PRICHARD, P. J., YEOMANS, N. D., MIHALY, G. W., JONES, D. B., BUCKLE, P. J. et al.:
Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning of evening dosage. Gastroenterology 88 (1985), 64 - 69.
134. PRICHARD, P. H., RUBINSTEIN, D., JONES, D. B., DUDLEY, F. J., SMALLWOOD, R. A. et al.:
Double blind comparative study of omeprazole 10 mg and 30 mg daily for healing duodenal ulcers. British Medical Journal 290 (1985), 601 - 603.
135. REHFELD, J. F., STADIL, F., RUBIN, B.:
Production and evaluation of antibodies for the radioimmunoassay of gastrin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30 (1972), 221 - 232.
136. REIMANN, H.-J., LORENZ, W., FISCHER, M., FRÖHLICH, R., MEYER, H.-J., SCHMAL, A.:
Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric mucosa: prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro. Agents Actions 7 (1977), 69 - 73.
137. REGARDH, C.-G., GABRIELSSON, M., HOFFMAN, K.-J., LÖFBERG, I., SKABERG, I.:
Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20, Suppl. 108 (1985), 79 - 94.
138. ROBERT, A.:
Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. In Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, vol. 2, Samuelson,

- B., Paoletti, R. (Eds.), Raven Press, New York (1976), 507 - 521.
139. ROBERT, A.: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77 (1979), 761.
140. SACCOMANI, G., CHANG, H. H., MIHAS, A. A., CRAGO, S., SACHS, G.: An acid transporting enzyme in human gastric mucosa. *Journal of Clinical Investigation* 64 (1979), 627 - 635.
141. SACHS, G., BERGLINDH, T.: Physiology of the Parietal Cell. In: Leonhard, R. Johnson, Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, New York, Vol. I (1981), 567 - 602.
142. SACHS, G.: Pump blockers and ulcer disease. *New Engl. J. Med.* 310 (1984), 785 - 786.
143. SACHS, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978).
144. SCANDINAVIAN MULTICENTRE STUDY: Gastric acid secretion and duodenal ulcer healing during treatment with omeprazole. *Scand. J. Gastroenter.* 19 (1984), 882 - 884.
145. SCARPIGNATO, C., SPINA, G., SIGNORINI, C. G. and BERTACCINI, A.: Action of MDL 646, a new semisynthetic prostaglandin, on gastric acid secretion of some experimental animals. *Res. Commun. in Chem. Pathol. Pharm.* 39 (1983), 211 - 228.
146. SCHEPP, W.: Protektion der Magenschleimhaut durch Prostaglandine - eignet sich dieses physiologische Konzept für die Ulcus-Therapie? *Leber Magen Darm* 1/86 (1986), 41 - 50.

147. SCHMIDT, F. H., STRITTMATTER, H., NEUDECKER, R.:
Capillary blood glucose levels
in adults in the fasting state
and after loading using the
hexokinase technique. In: H.
Gutsche and H. D. Holler,
Diabetes epidemiology in
Europe, Thieme-Verlag, Stutt-
gart (1975), 95.
148. SCHOLTEN, T., HENGELS, K. J., FRITSCH, W. P. and
HAUSAMEN, T. U.:
Langzeitsuppression der H⁺-
Sekretion durch Kombination
von Cimetidin mit Methanthe-
linbromid und Pirenzepin-Di-
hydrochlorid (Abstr. 60). In:
Ergebnisse der Gastroenterolo-
gie 1977. Editors W. Creutz-
feld and M. Claasen. Demeter
Verlag, Gräfelting (1978).
149. SCHWARTZ, K.:
Beiträge über penetrierende
Magen- und Jejunalgeschwüre.
Beitr. Klin. Chir. 67 (1910),
96 - 128.
150. SEVELIUS, T.:
Persönliche Mitteilung - P.
Müller, Dtsch. med. Wschr.
109. (1984), 640.
151. SIEWERT, T., LEPSIEN, G., ARNOLD, R., CREUTZFELD, W.:
Effect of cimetidine on lower
esophageal sphincter pressure,
intragastric pH, and serum
levels of immunoreactive
gastrin in man. Digestion 15
(1977), 81 - 85.
152. SIMON, B., MÜLLER, P. and SASSELLA, D.:
Effect of MDL 646 on basal and
pentagastrin-stimulated acid
secretion in healthy subjects.
LP/DRC report no. 325, Decem-
ber 21, 1983.
153. SIMON, B., KATHER, H.:
Hemmung der pentagastrinsti-
mulierten Magensekretion durch
Ranitidin. Dtsch. med. Wschr.
104 (1979), 1676 - 1678.
154. SHARGEL, L., YU, A.:
Applied biopharmaceutics and
pharmacokinetics. New York,
Appleton-Century Crofts
(1980).

155. SHARMA, B. K., SANTANA, I. A., WALT, R. P., POUNDER, R. E.:
Intragastric acidity after treatment with omeprazole. Gut 24 (1983), A 973.
156. SHARMA, B. K., WALT, R. P., POUNDER, R. E., GOMES, M., DE F. A., WOOD, E. C., Logan, L. H.:
Optimal dose of omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. Gut 25 (1984), 957 - 964.
157. SHIELD, M. J.:
A comparison between misoprostol and cimetidine in the treatment of outpatients with acute gastric ulcers. In: Prostaglandines in gastroenterology: focus on misoprostol. Macclesfield: Professional Postgraduate Services (1984), 24.
158. SPENNY, J. G.:
Physical chemical and technical limitations to intragastric titration. Gastroenterology 76 (1979), 1025 - 1034.
159. SPITZER, K.:
Magensekretionsstudie mit Mexiprostil am Menschen. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, in Vorbereitung.
160. STACHURA, J., KONTUREK, S. J., CIESKOWSKY, M., DABROS, W., ZAKRZEWSKA, J. et al.:
Comparison of the effect of omeprazole-a substituted benzimidazole - and ranitidine - a potent H_2 -receptor antagonist - on histamineinduced gastric acid secretion and the ultrastructure of canine parietal cells. Hepatogastroenterology 30 (1983), 205 - 210.
161. STEIN, D. H., WALSH, J. H.:
Gastrin release in postoperative ulcer patients: evidence for release of duodenal gastrin. Gastroenterology 64 (1973), 363 - 369.

162. STENQUIST, B., HAGLUND, U., LIND, T. and OLBE L.:
The effect of different anti-cholinergics on the gastric acid response to sham-feeding in man. *Scand. J. of Gastroenterol.*, 17, Suppl. 72 (1982), 165.
163. STOCKBRUGGER, R. W., JAUP, B. H. and DOTEVALL, G.:
The effect of different doses of pirenzepine on gastric secretion stimulated by modified sham-feeding in man. *Scand. J. of Gastroenterol.*, 17, Suppl. 72 (1982), 111.
164. THOMPSON, J. C., REEDER, D. D., BUNCHMAN, H. D.,
DRANDT, E. N.:
Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann. Surg.* 176 (1972), 384 - 392.
165. THOMPSON, A. B. R., ARCHAMBAULT, A. P., HALVORSEN, L.
et al.:
Comparison of enprostil and placebo in active duodenal ulcer (Abstract) In: Protective and therapeutic effects of gastrointestinal prosta-glandins. Syntex Symposium, Toronto (1985).
166. UTLEY, R. J., WRIGHT, R., BEASTALL, G. H., CARTER, D.
C.:
The effect of omeprazole on insulin induced gastric secretion in man. *Scottish Medical Journal* 30 (1985), 96 - 100.
167. VANTRAPPEN, G., JAUSSEUS, J., POPIELA, T.:
Effect of 15(R)-15-Methyl prostaglandin E₂ Cartapratil) on the healing of duodenal ulcer. A double-blind multi-center study. *Gastroenterology J* (1982), 357 - 363.
168. VEZZADINI, P., STERNINI, C., VALENTIN, P., BOTTI,
P. O., LUGLI, C., LABO, G.:
Comparison of relapse rate in duodenal ulcer patients treated with pirenzepine or cimetidine. In: advances in Gastroenterology with the Selective Anti-muscarinic Compound Pirenzepine. Editor: G. Dotevall. *Excerpta Medica*, Amsterdam, Oxford, Princeton (1982), 238 - 245.

169. WAHLEFELD, A. W., HERZ, G., BERNT, E.:
Abstract 11.12. Scand. J.
Clin. Lab. Invest. 29 (1972),
Suppl. 126.
170. WALAN, L., MADSEN, T., BRANDSBORN, O., LARSEN, N. E.:
The influence of cimetidine on
basal gastro-oesophageal
sphincter pressure, intraga-
stric pH, and serum gastrin
concentration in normal sub-
jects. Scand. J. Gastroenterol
14: (1979), 349 - 353.
171. WALSH, J. H., YALOW, R. S., BERSON, S. A.:
The effect of atropine on
plasma gastrin response to
feeding. Gastroenterology 60
(1971), 16 - 21.
172. WALSH, J. H., RICHARDSON, C. T., FORDTRAN, J. S.:
pH dependence of acid secre-
tion and gastrin release in
normal and ulcer subjects. J.
Clin. Invest. 55 (1975), 462 -
468.
173. WALT, R. P., MALE, P. J., RAWLINGS, J., TORRIE, P.,
HUNT, R. H., MISIECICZ, J. J., MILTON-THOMPSON, G. J.:
24-hour intragastric acidity
in duodenal ulcer patients on
a new twice-daily H_2 -receptor
antagonist. Gut 20 (1979),
904 - 905.
174. WARRINGTON, S. J. and SASSELLA, D.:
Inhibiting effect of MDL 646
on pentagastrin stimulated
acid secretion. LP/DRC report
no 323, December 19, 1983.
175. WEICHSELBAUM, T. E.:
An accurate and rapid method
for the determination of
proteins in small amounts of
blood serum and plasma. Amer.
J. Clin. Path. Techn. Bull. 16
(1946), 40 - 49.
176. WEINGART, J., LUX, G., FRIMBERGER, E., OTTENJANN, R.:
Intragastrale Titration bei
extragastraler pH-Messung.
Eine klinisch durchführbare
und zuverlässige Methode zur
quantitativen Sekretionsana-
lyse des Magens. Med. Klin. 72
(1977), 497 - 500.

177. WENDT, P., REIMANN, H.-J., SWOBODA, K., HENNIGS, G.,
BLÜMEL, G.: The use of flavonoids as
inhibitors of histidindecabo-
xylase in gastric mucosa:
Prevention of stress ulcer
formation by (+)-catechin, an
inhibitor of specific histi-
dine decarboxylase in vitro,
Agents and Actions 7 (1977),
69.
178. WENDT, P., REIMANN, H. J., SWOBODA, K., HENNINGS, G.
and BLUMEL, G.: The use of falvonoids as
inhibitors of histidindecabo-
xylase in gastric deseases.
Experimental and Clinical
Studies. Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmacol. Suppl. 313
(1980), 238.

Danksagung

Für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die stets gewährte Hilfe danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Londong. Sie waren entscheidend für die Fertigstellung der Arbeit.

Besonderen Dank sagen möchte ich Frau Dr. med. V. Londong für ihre Anregungen und Hilfsbereitschaft.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau G. Schnell, C. Ruthe und A. Meierl danke ich für ihre technische Unterstützung. Frau Beranek und Herrn Dr. med. A. König von der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München gilt mein Dank für die statistische Ausarbeitung der Daten, Herrn W. Posch für die Anfertigung der Zeichnungen und Frau F. Haag und Herrn Pruy für die Herstellung der photographischen Abbildungen.

LEBENS LAUF

Am 06. Juni 1957 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. W. Steffen und seiner Frau Liesel, geb. Kottmann, in Melle geboren.

Meine Einschulung erfolgte im Jahre 1964 in die Grundschule Markendorf; Umschulung 1968 in das Gymnasium Melle. Für ein Jahr nahm ich 1975/76 an einem einjährigen Schüleraustausch in die USA teil. Die allgemeine Hochschulreife erwarb ich 1977 am Gymnasium Melle.

Das Studium der Humanmedizin nahm ich im Wintersemester 1977/78 in Antwerpen auf. Im Sommersemester 1979 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich die ärztliche Vorprüfung im März 1979 und die drei Abschnitte der ärztlichen Prüfung im März 1981, im März 1983 und im Oktober 1984 bestand.

Seit dem 14.12.1984 bin ich mit Gerdie Schüller-Steffen, geb. Schüller, verheiratet.

Im Jahr 1985 absolvierte ich meinen Grundwehrdienst als Truppenarzt.

Seit Januar 1986 arbeite ich im Städt. Krankenhaus Landsberg, Innere Abteilung, als Assistenzarzt.

Am 04. Januar 1986 wurde unser Sohn Philipp Steffen geboren.

